

Paolo Antonio Bragagnini Rodríguez

# Modelo predictivo de la evolución posnatal en las dilataciones del tracto urinario prenatal.

Director/es

Gracia Romero, Jesús

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

MODELO PREDICTIVO DE LA EVOLUCIÓN  
POSNATAL EN LAS DILATACIONES DEL TRACTO  
URINARIO PRENATAL.

Autor

Paolo Antonio Bragagnini Rodríguez

Director/es

Gracia Romero, Jesús

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

2021





**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

---

**Tesis Doctoral**

# **MODELO PREDICTIVO DE LA EVOLUCIÓN POSNATAL EN LAS DILATACIONES DEL TRACTO URINARIO PRENATAL**

**PAOLO ANTONIO BRAGAGNINI RODRÍGUEZ**

Licenciado en Medicina  
Especialista en Cirugía Pediátrica

Director:

**Prof. Dr. Jesús Gracia Romero**

Diciembre 2020





**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

---

# **MODELO PREDICTIVO DE LA EVOLUCIÓN POSNATAL EN LAS DILATACIONES DEL TRACTO URINARIO PRENATAL**

**PAOLO ANTONIO BRAGAGNINI RODRÍGUEZ**

Licenciado en Medicina  
Especialista en Cirugía Pediátrica

Para optar al Grado de DOCTOR  
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Director:

**Prof. Dr. Jesús Gracia Romero**

Diciembre 2020





**“El valor de una idea radica en el uso de la misma”**

**Tomas A. Edison**



Don JESÚS GRACIA ROMERO, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que **Don Paolo Bragagnini Rodríguez**, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado el presente trabajo de investigación con el título: **“Modelo predictivo de la evolución posnatal en las dilataciones del tracto urinario prenatal”**, que presenta como Tesis Doctoral, realizada bajo mi dirección, y que habiendo revisado su contenido, estimo que cumple las condiciones científicas y formales que deben ser exigidas.

Y para que conste, expido el presente certificado en Zaragoza, a \_\_7\_\_ del mes de \_\_diciembre\_\_ de dos mil veinte.



Fdo. Dr. D. Jesús Gracia Romero.



## **AGRADECIMIENTOS**



La dedicación, paciencia consejo y guía de múltiples personas durante el proceso de construcción de este trabajo han sido fundamentales para poder concluirlo, por lo que me gustaría mostrar mi agradecimiento a ellos.

En primer lugar destacar al director de esta tesis, el doctor Jesús Gracia Romero por embarcarme en este proyecto, por sus consejos y ayuda en cada paso. Y por inculcarme la dedicación y pasión para la búsqueda de soluciones mediante la investigación. Gracias.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Miguel Servet, en especial a la unidad de Urología Pediátrica, por el apoyo y las facilidades brindadas para llevar acabo este proyecto. Gracias.

A los niños y familias que han participado en este estudio, sin ellos hubiera sido imposible realizarlo. Gracias.

A mi madre por su insistencia en recordarme cada día que los logros sólo son posibles con el esfuerzo. Gracias.

A Ulda, mi compañera de vida, mi alegría y mi fuerza. Por su apoyo constante y su paciencia con la que me he podido enfrentar a este proyecto y no abandonarlo en el camino. Gracias.

Y por último a Gianluca, mi inspiración para concluir este trabajo. Gracias.





## **ABREVIATURAS**



AHN: Área de hidronefrosis.  
app: Aplicación digital.  
APR: Área del parénquima renal.  
AUC: Área debajo de la curva.  
CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract.  
CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón  
CM: Cortico medular.  
CUMS: Cistouretrografía miccional.  
DAPPR: Diámetro anteroposterior de la pelvis renal.  
DC: Dilatación cálices.  
DE: Desviación estándar.  
DMSA: Acido dimercaptosuccinico  
DTPA: Dietilpentaaminotetracetico.  
DTU: Dilataciones del tracto urinario.  
DU: Dilatación ureteral.  
ECO: Ecografía.  
EG: Edad gestacional.  
EGF: Factor de crecimiento epidérmico.  
EPU: Estenosis pieloureteral.  
ERC: Enfermedad renal crónica.  
EUV: Estenosis ureterovesical.  
FG: Filtrado glomerular.  
FRD: Función Renal Diferencial.  
GP: Grosor del parénquima.  
HN: Hidronefrosis.  
IMC: Índice de masa corporal.  
IRC: Insuficiencia renal crónica.  
ITU: Infección del tracto urinario.  
LA: Liquido amniótico.  
MAG3: Mercaptoacetiltriglicina  
Max.: Máximo.  
MCP-1: péptido quimiotáctico de monocitos.  
MI: Imputación múltiple  
Min.: Mínimo.

NGAL: Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos.

OPN: Osteopontina.

OR: Odds Ratio.

PAC: Profilaxis antibiótica continuada.

PNU: Patología nefrourológica.

PNUC: Patología nefrourológica contralateral.

PRN: Peso de recién nacido.

RIQ: Rango intercuartílico.

RND: Renograma diurético.

RVU: Reflujo vesicoureteral.

SFU: Society for Fetal Urology.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

TGF $\beta$ 1: factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1.

TP: Tamaño parénquima.

TR: Tamaño renal.

UHN: Uretero hidronefrosis.

UMS: Urosonografía miccional seriada.

UPU: Unión pieloureteral.

UR: Unidad renal.

URM: Uroresonancia magnética.

UTD: Urinary tract dilatation.

VUP: Válvula de uretra posterior.

## **ÍNDICE**



<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>21</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN .....</u></b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>25</b>
<b><u>ESTADO ACTUAL DE CONOCIMIENTOS .....</u></b>	<b>25</b>
<b>DEFINICIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>CLASIFICACIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>ETIOLOGÍA .....</b>	<b>32</b>
<b>DIAGNÓSTICO Y MANEJO:.....</b>	<b>34</b>
<b>EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO .....</b>	<b>46</b>
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>49</b>
<b><u>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</u></b>	<b>49</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>51</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>51</b>
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>53</b>
<b><u>MATERIAL Y METODOS.....</u></b>	<b>53</b>
<b>TIPO DE ESTUDIOS.....</b>	<b>55</b>
<b>ÁMBITO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>55</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>55</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>61</b>
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>65</b>
<b><u>RESULTADOS.....</u></b>	<b>65</b>
<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>67</b>
<b>ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA CIRUGÍA.....</b>	<b>84</b>
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA CIRUGÍA.....</b>	<b>97</b>
<b>ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA</b>	
<b>RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA.....</b>	<b>101</b>
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA</b>	
<b>RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA.....</b>	<b>112</b>
<b>ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA MALA</b>	
<b>EVOLUCIÓN.....</b>	<b>117</b>
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA MALA</b>	
<b>EVOLUCIÓN.....</b>	<b>128</b>
<b>CAPÍTULO VI .....</b>	<b>133</b>
<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b>133</b>
<b>DISCUSIÓN DE GENERALIDADES DE LA MUESTRA.....</b>	<b>136</b>
<b>DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE NECESIDAD DE CIRUGÍA.....</b>	<b>140</b>
<b>DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA...</b>	<b>145</b>
<b>DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN.....</b>	<b>149</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>153</b>
<b>CAPÍTULO VII.....</b>	<b>155</b>

<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>155</b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>159</b>



# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**



Las dilataciones del tracto urinario de diagnóstico prenatal es uno de los hallazgos más comunes. La prevalencia de esta es del 1 % al 5 % de todos los embarazos (1, 2) siendo la incidencia en España del 2%(3). Es además el principal marcador para la presencia de anomalías nefrourológicas congénitas más conocidas como CAKUT por sus siglas en ingles “congenital anomalies of the kidney and urinary tract”. (4). Estas anomalías comprende un abanico de malformaciones que pueden comprometer severamente al riñón y su funcionamiento y es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica y fallo renal en la infancia.(5, 6). El reto en el manejo de la hidronefrosis es decidir qué pacientes deben ser observados, quienes deben ser tratados médicamente y quienes requieren cirugía, dado que la dilatación del tracto urinario puede ser fisiológica o transitoria (7), debido a la maduración lenta del sistema excretor, pero así mismo, se puede deber a una obstrucción del flujo en alguna de las zonas del sistema (EPU, EUV, VUP, etc.), o incluso puede ser también por reflujo vesicoureteral (RVU); más aun teniendo en cuenta que casi el 80% de los recién nacidos con diagnóstico prenatal de hidronefrosis leve, presentan una ecografía en el nacimiento completamente normal, es decir que algunos hallazgos anormales en la etapa prenatal son variantes de la normalidad probablemente con mínima significación clínica (8, 9). Ninguna prueba complementaria, morfológica o funcional, puede por sí sola indicar si se trata de un trastorno que puede afectar a la función renal a largo plazo o si precisara cirugía. Esto trae como consecuencia la diversidad de estudios para encontrar variables, índices, formulas, incluso cambios en las clasificaciones con el propósito de llegar a parámetros más exactos para facilitar la toma de decisiones en estos pacientes.



**CAPÍTULO II**  
**ESTADO ACTUAL DE CONOCIMIENTOS**



## **DEFINICIÓN**

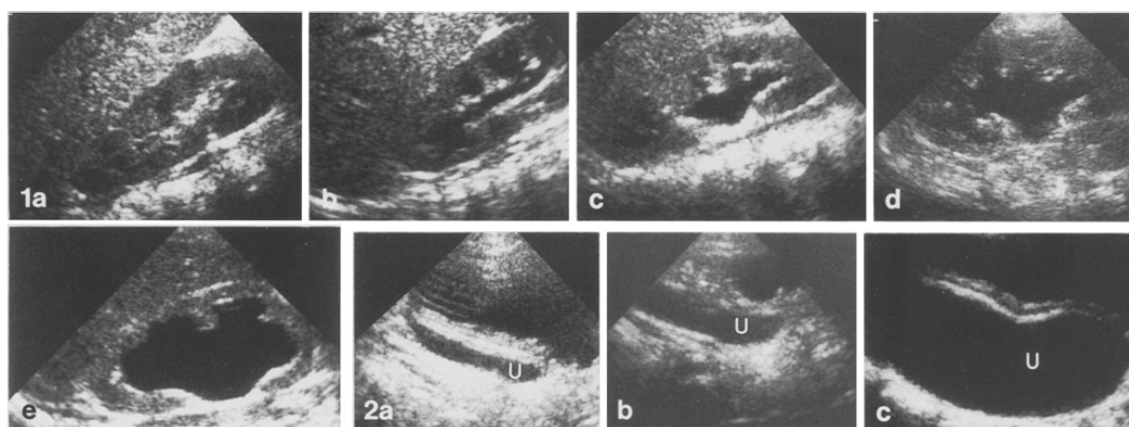
Las dilataciones del tracto urinario (DTU) prenatal puede ser la expresión de una anomalía morfológica renal cuyo diagnóstico es ecográfico y describe la dilatación de la pelvis renal y/o cálices renales así como del uréter (10). Históricamente se han utilizado múltiples términos confusos e incluso redundantes como hidronefrosis, pielocaliectasia, pielectasia, etc; hasta que en 2014 Nguyen et al. (11) publica la clasificación UTD por sus siglas en inglés, que aclara y ayuda a unificar términos y criterios (10). En realidad, las dilataciones del tracto urinario no son una entidad patológica en sentido estricto. Diríamos más bien que es un signo puesto que, en ocasiones, puede ser la expresión de una patología de la vía urinaria como el reflujo vesicoureteral o un cuadro obstructivo entre otros. Únicamente en los casos en los que no existen otras anomalías morfológicas asociadas se utiliza el término de hidronefrosis transitoria o fisiológica(12). Ésta, por tanto, consiste en una dilatación leve-moderada de la pelvis renal que no se asocia a otras anomalías morfológicas de las vías urinarias (13, 14). Tradicionalmente, un tamaño de pelvis renal anteroposterior de más de 4 mm antes de las 28 semanas de gestación y  $> 7$  mm a partir de entonces se ha considerado como patológicas (15), estas medidas comprenden una alta sensibilidad ya que muchos fetos normales caen dentro de este rango, sin embargo, existe una pobre correlación con resultado adversos postnatales (16).

## **CLASIFICACIÓN**

Para estandarizar y categorizar la hidronefrosis neonatal mejor, en 1993, la Society for Fetal Urology (SFU) propuso un sistema de gradación numérico de la hidronefrosis, según la pelvis, los cálices y el parénquima (17). En esta clasificación, el grado I tendría un grosor de parénquima normal y una mínima dilatación de la pelvis, y el grado IV una gran distensión de la pelvis y los cálices, con adelgazamiento del parénquima (ver tabla 1 y figura 1). El examen ecográfico esta basado en el eje largo del riñón para determinar el grado de división del seno renal y el grosor del parénquima. EL grado I y II usualmente se resuelve y puede seguirse con ecografías periódicas. Sin embargo, grados III y IV deben ser seguidos con renograma.

**Tabla 1.** Sistema de graduación de la hidronefrosis congénita según la Sociedad de Urología Fetal (SFU) <sup>(17, 18)</sup>

Grado	Complejo Renal Central	Grosor del Parénquima Renal
<b>0</b>	Intacto	Normal
<b>I</b>	Ligera división de la pelvis renal	Normal
<b>II</b>	Evidente división de la pelvis y cálices renales.	Normal
<b>III</b>	Amplia división de la pelvis y cálices renales.	Normal
<b>IV</b>	Mayor división de la pelvis y cálices renales.	Reducido



**Figura 1:** Ecografía en eje coronal del Riñón mostrando **1a)** grado 0 **b)** grado I **c)** grado II **d)** grado III **e)** grado IV. **2a)** el uréter (U) <7mm **b)** uréter entre 7 a 10mm **c)** uréter >10mm (17).

Otra descripción del grado de hidronefrosis es la medición del diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR), que es la medida habitual y depende de la edad gestacional (19), el estado de hidratación de la madre(20) y el llenado vesical, aunque estos últimos factores no se suelen tener en cuenta(21). La valoración única del DAPPR de la pelvis renal tiene ciertas limitaciones, ya que es sólo una medida de la dilatación del sistema colector, sin tener en cuenta la dilatación de los cálices o los cambios del parénquima. Durante el segundo trimestre, el sistema SFU definió DAPPR como leve de 4mm hasta < 7mm, moderado de 7 a 10 mm, y severo >10 mm. Durante el tercer trimestre, leve se define como DAPPR de 7mm hasta < 9mm, moderado de 9 a 15 mm, y severo a más de 15 mm (11). Sin embargo, se evidenció que ni la clasificación de la SFU ni el DAPPR eran el “gold estándar” para determinar la severidad de la UTD y su seguimiento



postnatal (22), más aun si se trata de detectar RVU (1). A pesar de los múltiples estudios que reportan que a mayor DAPPR mayor posibilidad de uropatías obstructivas y mayor posibilidad de requerir cirugía postnatal, no queda claro los parámetros a seguir dado que cada uno de estos estudios utiliza diferentes rangos de DAPPR en diferentes edad gestacional y diferentes resultados de la evolución (11). Y en estas clasificaciones no se consideran hallazgos tan importantes como la progresión o regresión de la DTU prenatal u otros hallazgos como oligohidramnios o la edad gestacional en la que se diagnóstica marcadores predictivos de función renal y de obstrucción de tracto urinario bajo como en la válvulas de uretra posterior (VUP) (11, 23).

En la etapa postnatal múltiples métodos han sido utilizados para clasificar las DTU siendo el más utilizado el Sistema SFU (24) sin embargo, al ser este método en su mayoría descriptivo el índice de confiabilidad inter evaluadores es baja (25). Para mejorar la exactitud en el sistema se incluyó el DAPPR (26). Así mismo, Onen et al.(22) propusieron una clasificación alternativa que incluyó al sistema SFU una evaluación de la función renal, clasificando las UTD de la siguiente manera: 0, sin hidronefrosis; 1, dilatación de la pelvis renal sola; 2, más dilatación calicial; 3, más  $< \frac{1}{2}$  de pérdida del parénquima renal; 4 más  $> \frac{1}{2}$  de pérdida del parénquima renal. Estos sistemas mejoran el índice de fiabilidad intra evaluador pero disminuyeron la fiabilidad inter evaluador (27).

La cantidad de sistemas y terminologías existente da como resultado que los radiólogos no tengan un método estandarizado para la realización ni para la descripción de las UTD (11, 28), con el fin de unificar criterios ha sido publicado un sistema de clasificación aprobado en consenso por múltiples sociedades científicas relacionadas (11), con el fin de mejorar el entendimiento de las enfermedades congénitas del tracto urinario (29). La clasificación de las dilataciones del tracto urinario pediátrico (UTD classification system), describe las dilataciones pre y postnatalmente (11) y toma en cuenta 6 criterios: 1) DAP de la pelvis renal, 2) Dilatación calicial con distinción entre dilatación central o periférica, 3) Grosor del parénquima renal, 4) Apariencia del parénquima renal, 5) Anomalías de la vejiga y 6) Anomalías ureterales. Además de tomar en cuenta la cantidad de líquido amniótico en la etapa prenatal. Se diferencia la clasificación en prenatal o antenatal (A) (Tabla 2) y postnatal (P) (Tabla 3).

**Tabla 2.** Clasificación<sup>a</sup> para la dilatación del tracto urinario prenatal (UTD). UTD A1 y UTD A2-3 (29).

	<b>Normal</b>	<b>UTDA1</b>	<b>UTDA2—3</b>
DAPPR16—27semanas	<4mm	4—7mm	≥7mm
DAPPR≥28semanas	<7mm	7—10mm	≥10mm
Dilatación de Cálices	No	Central o no	Periférico <sup>b</sup>
Grosor del parénquima	Normal	Normal	Alterado
Apariencia del parénquima	Normal	Normal	Alterado
Uréteres	Normal	Normal	Alterados
Vejiga	Normal	Normal	Alterada
Oligohidramnios	Normal	Normal	Inexplicado <sup>c</sup>

<sup>a</sup>La clasificación esta basada en la presencia de las características mas preocupantes. Por ejemplo un feto con una dilatación del diámetro antero posterior de la pelvis renal (DAPPR) dentro del grado UTD A1 pero con dilatación ureteral se clasificara como UTD A 2-3.

<sup>b</sup>Dilatación de cálices central vs periférica puede ser difícil de definir en etapas tempranas de la gestación.

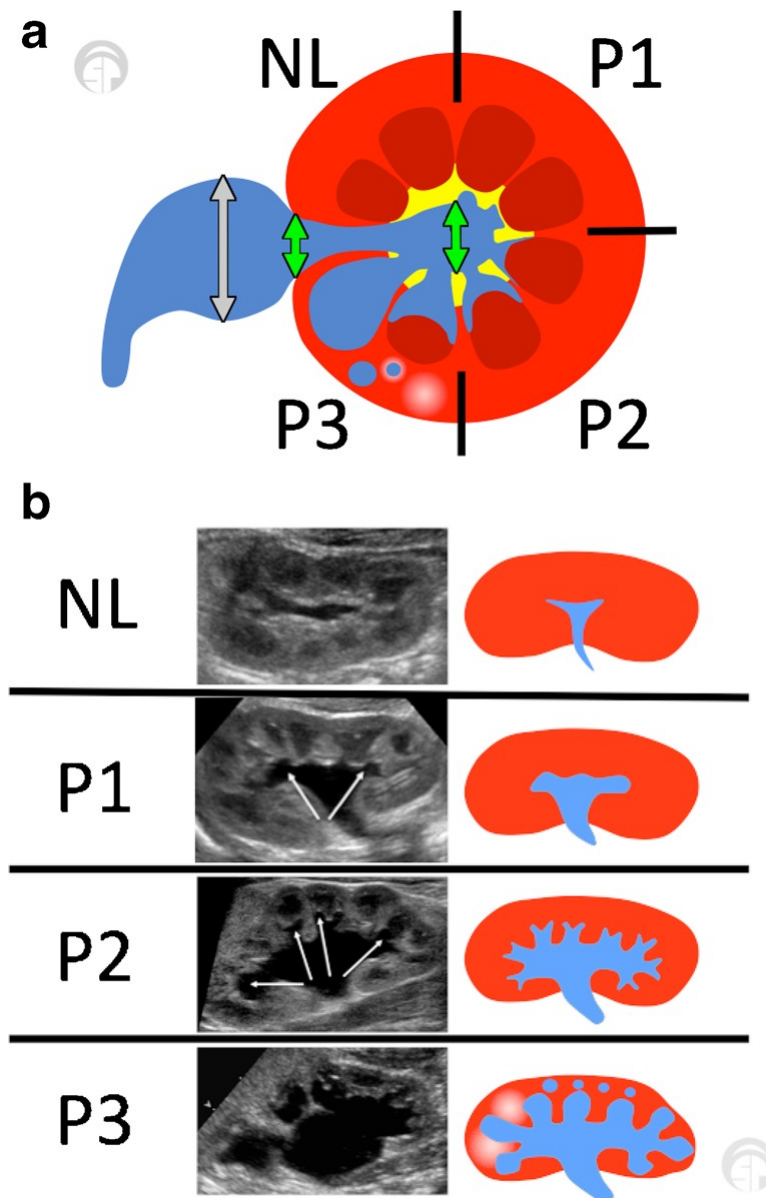
<sup>c</sup>Oligohidramnios sospechoso de ser de causa genitourinaria.

**Tabla 3.** Clasificación<sup>a</sup> para dilatación del tracto urinario Postnatal (UTD). UTD P1, UTD P2 y UTD P3 (29).

	<b>Normal</b>	<b>UTDP1</b>	<b>UTDP2</b>	<b>UTDP3</b>
<b>DAPPR</b>	<10 mm	≥10—15mm	≥15mm	≥10mm
<b>Dilatación de cálices</b>	No	Solo Central	Periférico	__b
<b>Grosor Parénquima</b>	Normal	Normal	Normal	Alterado
<b>Apariencia Parénquima</b>	Normal	Normal	Normal	Alterado
<b>Uréteres</b>	Normal	Normal	Alterado	__b
<b>Vejiga</b>	Normal	Normal	Normal	Alterado

<sup>a</sup>La clasificación esta basada en la presencia de las características mas preocupantes. Por ejemplo si la dilatación del diámetro antero posterior de la pelvis renal (DAPPR) que esta dentro del grado UTD P1 pero con dilatación de cálices se clasificara como UTD P2, La presencia de anomalías parenquimatosas denota la clasificación UTD P3 siempre que haya dilatación del tracto urinario.

<sup>b</sup> La dilatación calicial y la dilatación ureteral, aunque están frecuentemente presentes en pacientes con UTD P3, no son necesarios para calificar dentro de UTD P3, si hay dilatación del tracto urinario con un grosor parenquimatoso anormal, una apariencia parenquimatosa anormal o una vejiga anormal.



**Figura 2:** Ilustración esquemática de la clasificación UTD. **a)** Las flechas verdes muestran los lugares correctos para medir el DAPPR siempre rodeado de parénquima renal. Se muestran los diferentes grados de dilatación del cáliz. en el sentido de las agujas del reloj. Normal (NL), donde el líquido está confinado a la pelvis. UTD P1 (P1), donde hay diversos grados de dilatación del cáliz central. UTD P2 (P2), donde hay diferentes grados de dilatación calicial periférica. UTD P3 (P3), donde el riñón el parénquima es hiperecogénico, quístico y adelgazado. **b)** Imágenes longitudinales de las clasificaciones UTD, esquemáticas y ecográficas. P1 demuestra dilatación del cáliz central (flechas). P2 demuestra dilatación calicial periférica (flechas). P3 muestra parénquima de espesor anormal (29).

La inclusión de una terminología clara y reproducible en el sistema de clasificación de la UTD y la inclusión de parámetros que en diferentes estudios tienen valor pronóstico en el diagnóstico y evolución de las CAKUT, hacen que este sistema tenga una fuerte asociación con resultados clínicos, incluyendo infección urinaria, diagnóstico de

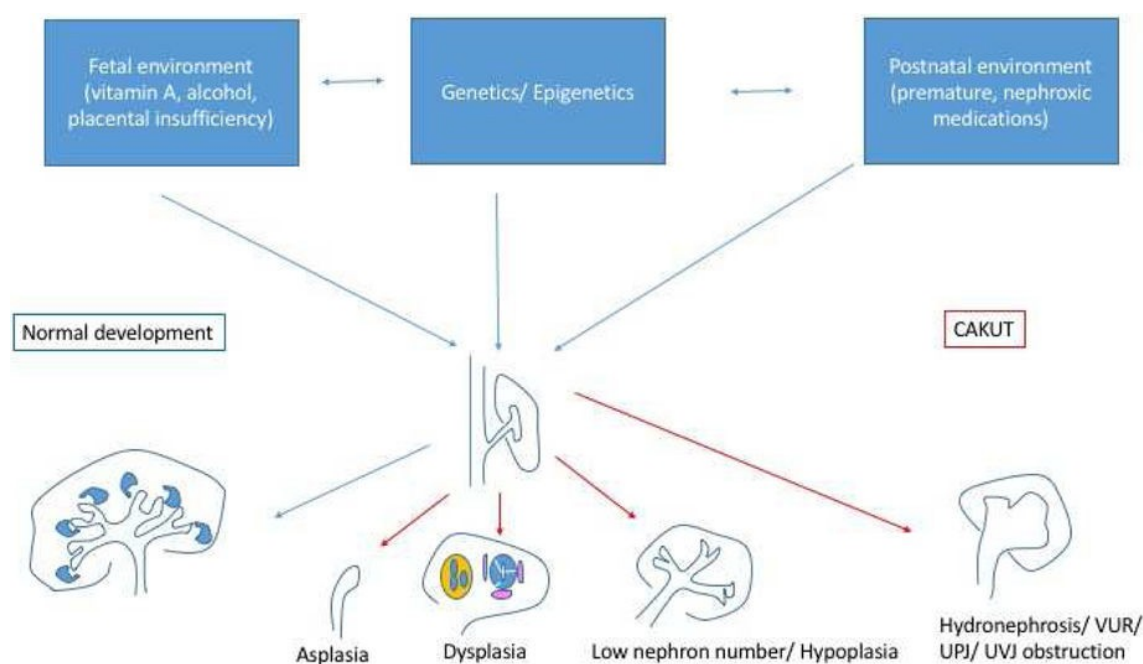
uropatías específicas e intervención quirúrgica (30), mejorando también el índice de fiabilidad inter evaluador (31).

## **ETIOLOGÍA**

Una alteración del desarrollo embrionario del riñón y del tracto urinario da como resultado un espectro de diferentes fenotipos clínicos, que se denominan colectivamente anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) (32, 33). Se han hallado defectos genéticos que están detrás de diversas CAKUT, sin embargo, se observa con frecuencia una penetrancia incompleta o incluso nula en familias afectadas. También se ha visto que mutaciones genéticas idénticas pueden resultar en diferentes tipos de CAKUT entre diferentes individuos incluso dentro de la misma familia, un fenómeno llamado expresividad variable(33). Actualmente han sido identificados más de 50 genes relacionados con la etiología de CAKUT, pero a pesar del gran esfuerzo, la gran mayoría de casos con CAKUT alrededor de un 80-90% no están identificados (32). Es por ello que además de las alteraciones genéticas se ha estudiado la influencia de los factores ambientales en la etiología de las CAKUT, encontrando la asociación con diabetes materna, IMC alto materno, antecedentes de tratamientos de fertilidad, exposición a la vitamina A y exposición a otros tóxicos (34) (32). Así mismo, se han evidenciado mecanismos epigenéticos comprometidos en la etiología de las CAKUT. Los factores ambientales gestacionales puede activar o silenciar la expresión de genes reguladores clave, que conducen a defectos en el desarrollo y diferenciación del riñón y del tracto urinario (33, 34).

La compleja etiología que implica genética, epigenética y factores ambientales explican la variabilidad de expresiones clínicas de las CAKUT (ver figura 1). Estas expresiones clínicas pueden ser defectos pasajeros como la hidronefrosis transitoria o el RVU de bajo grado que se resuelven en su mayoría durante el crecimiento y la maduración. Sin embargo, las CAKUT se pueden expresar en defectos permanentes, que los podemos dividir dependiendo de la zona afecta: 1) defectos parenquimatosos del riñón como agenesia, hipoplasia, displasia o riñón multiquístico; 2) defectos ureterales tales como la estenosis pieloureteral (EPU), estenosis ureterovesical (EUV), megauréter primario no obstructivo no refluente, y reflujo vesicoureteral (RVU); 3) malformaciones del tracto urinario inferior como son válvulas de uretra posterior (VUP), estenosis uretral

congénita, agenesia uretral, y agenesia vesical; 4) la presencia de alteraciones espaciales en el desarrollo del tracto urinario condiciona la presencia de defectos como duplicidad renal con o sin ureterocele, riñón ectópico y riñón en herradura. Así mismo, estas alteraciones pueden ser bilaterales o unilaterales además de presentar más de una CAKUT a la vez en el mismo individuo, que no se autorregulan por límites anatómicos (33).



**Figura 3:** Los factores genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan para modificar las vías de desarrollo renal y conducen a un espectro de anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT). (35)

La hidronefrosis transitoria es la causas más común de UTD. La historia natural de estos casos parece ser benigna. Se ha visto incluso que durante el seguimiento en pacientes con hidronefrosis moderadas se puede lograr una resolución espontánea en un alto porcentaje (36).

En segundo lugar está la estenosis de la unión pieloureteral (EPU), se define como el impedimento del flujo de orina desde la pelvis hacia el uréter proximal, con la consiguiente dilatación del sistema colector y con la probabilidad potencial de dañar el

riñón(18). La razón hombre-mujer en la infancia es de 3:1 y la hidronefrosis es bilateral en hasta un 20-25% de los casos(37). Las bases anatómicas para la obstrucción incluyen estenosis intrínseca, fibrosis peri pelvis y de la unión pieloureteral (UPU), así como, vasos polares que cruzan la UPU o el uréter proximal (38).

El reflujo vesicoureteral (RVU) es otra de las causas comunes de las UTD. Predomina en el sexo varón y tienen una alta tasa de resolución espontánea, en algunas series, hasta el 65% de los casos, en 2 años, incluyendo un número apreciable de grados severos de reflujo (37).

La obstrucción de la unión ureterovesical constituye una de las causas de UTD y se sugiere cuando en la ecografía se muestra un uréter dilatado, así como la pelvis renal. Se debe descartar con una cistouretrografía miccional (CUMS) o una cistasonografía miccional el RVU.

Válvulas uretrales posteriores (VUP), displasia renal multiquistica, duplicidad con ureteroceles, ectopia renal, ectopia ureteral, y divertículo vesical congénito, entre otros constituyen un porcentaje menor de los casos de hidronefrosis prenatal (18).

- Hidronefrosis transitoria: 41-88%
- Estenosis pieloureteral: 10-30%
- RVU: 10-20%
- Estenosis ureterovesical/megauréter: 5-10%
- Riñón multiquistico displásico: 4-6%
- Válvulas de uretra posterior (VUP): 1-2%
- Ureterocelos/uréter ectópico/duplicidades: 5-7% (12)

## **DIAGNÓSTICO Y MANEJO:**

### **Periodo Prenatal:**

El diagnóstico de las UTD gracias al avance de las nuevas tecnologías se produce durante el embarazo en un alto porcentaje. Los riñones fetales tienen una apariencia

exterior lobulada y ascienden desde su posición pélvica durante la 6.<sup>a</sup> a la 9.<sup>a</sup> semana de EG. Pueden ser vistos por ecografía de manera fiable a partir de la última semana del primer trimestre gestacional, y de forma clara y completa toda la arquitectura renal a partir de la 20.<sup>a</sup> semana de EG (11, 12).

Se ha observado que las dilataciones del tracto urinario prenatal pueden resolverse durante el embarazo, permanecer estables o progresar. La probabilidad de resolución se ha relacionado con la gravedad del DAPPR en el diagnóstico inicial (39). Las DTU diagnosticados en el primer trimestre son más propensos a tener un mal desenlace. Sin embargo, la mayoría de los estudios relacionados con el diagnóstico precoz son sesgados, revisiones retrospectivas que carecen de perspectiva de la incidencia o del alcance verdadero del diagnóstico precoz. En comparación, los diagnosticados durante el segundo trimestre del embarazo tienen un pronóstico global favorable; la hidronefrosis tiende a resolver o mejorar en la mayoría (aproximadamente el 80%), y muy pocos necesitarán intervención quirúrgica (<5%) (12, 40). Por otro lado, los diagnosticados en el tercer trimestre parecen tener tasas más altas de patología confirmada después del nacimiento, que incluso puedan requerir intervención quirúrgica (41).

Un diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR) de  $\leq 4$  mm en el segundo trimestre y  $\leq 7$  mm durante el tercer trimestre son los umbrales más comúnmente aceptados para la ecografía prenatal (15, 19). Algunos estudios tratan de señalar el valor pronóstico de esta medida, Coplen y col.(42) informaron que cuando la dilatación de la pelvis renal de 15 mm se usa como umbral, discrimina correctamente patología obstructiva con una sensibilidad y especificidad del 73% y 82%, respectivamente. Además, algunos autores revelaron que cuanto más grande es el DAPPR, es más probable que sea causada por uropatías obstructivas y menor es la tasa de resolución espontánea(39). Además, un metaanálisis encontró que la gravedad de la dilatación del tracto urinario basados en los criterios de SFU se correlaciona con patologías urológicas, a excepción del RVU (1).

Además del DAPPR, durante el periodo prenatal se deben valorar la morfología renoureteral y vesical, así como el líquido amniótico y las patologías asociadas, dado que éstas nos podrían indicar de la presencia de signos de alarma en la valoración

urológica del futuro neonato. El oligohidramnios parece ser uno de los factores predictivos más importantes de la patología postnatal. En los pacientes con hidronefrosis prenatal (DAPPR >4 mm), los análisis multivariantes han identificado el oligohidramnios y la megavejiga como factores predictivos de obstrucción uretral, y el oligohidramnios solo como predictivo de insuficiencia renal crónica o muerte(43).

El oligohidramnios, la uretra posterior dilatada (signo clave), la hidronefrosis prenatal, la vejiga de paredes gruesas y el aumento de la ecogenicidad renal son signos preocupantes, sugestivos de una obstrucción severa del tracto urinario inferior, que indican la necesidad de asesoramiento para valorar una posible intervención fetal, adelantar el parto, o intervención en el periodo neonatal (44).

En la actualidad las terapias fetales están reservadas para pacientes con DTU causadas por obstrucción del tracto urinario bajo, principalmente VUP, y otras menos comunes como el Síndrome de Prune-belly, atresia de uretra, válvulas de uretra anterior o ureteroceles prolapsantes, y que tengan repercusiones severas en el feto. Las técnicas más utilizadas son el shunt vesico-amniótico y la cistoscopia fetal. Sin embargo, la tasa de complicación es muy alta hasta en un 40%, en el que se incluyen migración del shunt, obstrucción, mal posicionamiento e incluso fistulas causadas por la ablación durante la cistoscopia fetal, recidiva de la obstrucción, prematuridad y muerte neonatal (45, 46). En algunos estudios se evidencia una mejor supervivencia renal y pulmonar en los fetos tratados, pero estos estudios tienen una baja calidad de evidencia según las guías clínicas GRADE(47), existe una falta de estudios prospectivos y de seguimiento a largo tiempo que faciliten la decisión para realizar una intervención fetal en estos pacientes (46).

## **Periodo Postnatal**

### **Pruebas Diagnósticas**

#### **- *Ecografía Renal:***

Es la técnica de imagen más comúnmente utilizada para monitorizar el tracto urinario en la población pediátrica. Su facilidad de uso y la ausencia de radiación hacen que sea un excelente instrumento para seguir la dilatación renal



que se identifica tanto prenatalmente y después del nacimiento. Sin embargo, el estado de hidratación, llenado de la vejiga y la habilidad del operador han demostrado influir en el valor predictivo de esta prueba (12).

El primer estudio ecográfico posnatal en un niño con hidronefrosis unilateral y riñón contralateral normal debe hacerse después del periodo de oliguria del recién nacido, a partir del tercer día de vida. En los niños con hidronefrosis bilateral, con riñón único dilatado o con sospecha de problemas de vaciado vesical, es preferible hacer el estudio ecográfico previamente(48).

Los parámetros a tomarse en cuenta por ecografía son (29):

- El **DAPPR**, definido como el máximo diámetro intrarenal de la pelvis renal tomado en el plano transverso. Se debe tomar en cuenta la medición más larga, y esta medición puede realizarse en cualquier lugar dentro de la pelvis renal bordeada por parénquima.
- **Dilatación calicial**, en consenso se decidió el uso de la ubicación anatómica para describir en dos formas la dilatación; central para los cálices principales y periférica para los cálices menores. Se debe tomar en cuenta que la dilatación es cambiante y no siempre es posible distinguir exactamente si es periférica o central, por ejemplo, puede cambiar en diferentes posiciones, por lo que es apropiado utilizar el hallazgo más graves.
- **Dilatación ureteral**, para considerarla patológica esta dilatación parcial o total debe ser persistente durante la exploración; la dilatación leve del uréter por peristalsis no es considerada patológica. Así mismo, la dilatación extra renal de la pelvis no debe considerarse como dilatación ureteral proximal.
- **Grosor o espesor del parénquima** renal, este dato en la clasificación UTD (11) es una medición subjetiva. Sin embargo, son múltiples los estudios que evalúan este parámetro, incluso creando curvas con percentiles dependientes de edad, sexo, tamaño o peso para el espesor del parénquima renal normal (49).

- ***Apariencia parenquimatosa*** con respecto a la ***ecogenicidad***, determinada subjetivamente por comparación con el hígado o el bazo adyacentes, la presencia o ausencia de quistes corticales y la diferenciación corticomedular (11).
- ***Anomalías de la vejiga*** como aumento del grosor de la pared, presencia de ureteroceles o dilatación de uretra posterior, a pesar de que el ureterocele pertenece al uréter en la clasificación UTD se considera en este apartado (11).

Debemos tener en cuenta que una ecografía postnatal inicial normal con UTD prenatal puede ser engañoso. Hasta un 45% de estos niños durante su seguimiento pueden tener una ecografía anormal (50). Y un 5% de los pacientes que requirieron cirugía por uropatías obstructivas tenían una ecografía inicial normal y otra al mes de vida alterada(51). Es por lo que se recomienda en pacientes con UTD prenatal 2 exploraciones ecográficas siendo la segunda entre la cuarta y sexta semana de vida (39).

Los resultados de la ecografía tienen un valor relativo como indicador de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, ciertos parámetros pueden predecir necesidad de cirugía, presencia de patología, resolución espontánea o mala evolución de la unidad renal (UR) explorada (9). Análisis multivariante demostraron que la gravedad del DAPPR, la dilatación ureteral, el adelgazamiento del parénquima, la hiperecogenicidad renal y el engrosamiento de la vejiga son predictivos de forma independiente de uropatías (11, 12, 52).

Así mismo, la ecografía es el mejor y el más extendido método para clasificar las DTU. Tanto la clasificación de la SFU como la clasificación más actual de la UTD han comprobado en múltiples estudios ser confiables en la predicción de necesidad de cirugía o en el tiempo de resolución, pero la mayor importancia recae en evitar pruebas innecesarias en pacientes con dilataciones transitorias de la vía urinaria o clínicamente insignificantes (53).

La ecografía también se ha utilizado para crear métodos alternativos para valorar la gravedad de la DTU como son el área pielocalicial o el área de parénquima (54), índice de hidronefrosis (55), ratio cáliz/parénquima (56), o volumen pielocalicial con ecografía tridimensional (57), sin embargo, estos métodos son más complicados de realizar y, por lo tanto, menos utilizado en la práctica clínica habitual.

- ***Cistouretrografía miccional seriada (CUMS) / Cistografía Isotópica/ Urosonografía Miccional Seriada:***

En general se recomienda que se realice una CUMS cuando la anatomía del tracto urinario inferior tiene que ser visualizada (por ejemplo, diagnóstico de VUP, divertículo vesical o ureterocele). En contraste, una cistografía radionúclido es recomendado para la vigilancia del RVU o el diagnóstico del RVU en hermanos debido al menor grado de exposición a la radiación (58). Sin embargo, la utilización de estas pruebas está en constante valoración dado que no está claro que el diagnóstico y el tratamiento de los niños con RVU tenga un beneficio evidente (52). Incluso hay estudios que no recomiendan realizar esta prueba de forma habitual en niños con DTU leves o moderadas (59). Más aun por el riesgo de desarrollar una ITU tras esta prueba (60) (39). La tendencia actual es en el caso de sospecha de RVU un seguimiento cuidadoso con ecografías evitando así pruebas invasivas e irradiantes innecesarias, destacando como la principal indicación para realizar una CUMS la presencia de una ITU febril en pacientes con DTU (39). A pesar de ser la CUMS la prueba de referencia, las desventajas que presenta han dado campo a la aparición de la urosonografía miccional seriada con contraste (UMS), que podría ser potencialmente una alternativa muy fiable, dado que elimina la radiación manteniendo la misma precisión diagnóstica que la CUMS no obstante de ser una prueba operador dependiente (61).

- ***Renograma Diurético:***

El renograma es un estudio objetivo que es capaz de sugerir obstrucción analizando datos cuantitativos sobre la función renal diferencial. Cuando se realiza en conjunto con la administración de un diurético, esta prueba es capaz

de evaluar la velocidad de lavado del radioisótopo de cada riñón, por lo tanto, una medición directa del vaciado del sistema colector renal. Se lleva a cabo tras el periodo neonatal, y los resultados dependen de diversos factores, como el estado de hidratación, el drenaje distal y la madurez renal.

Los radiofármacos utilizados para el renograma diurético son el Tc-MAG3 y el Tc-DTPA. El Tc-MAG3 se une en el 90% a las proteínas del plasma y se borra principalmente por secreción tubular. Además de definir el parénquima y el sistema recolector, también proporciona una excelente cuantificación funcional. Estas cualidades y el hecho de que requiere dosis de radiación más bajas que otros radiofármacos, hace que sea el agente de elección para evaluar el drenaje y la función renal. En contraste, Tc-DTPA tiene poca unión a proteínas plasmáticas y se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular. Se filtra rápidamente en la orina y por lo tanto proporciona una excelente visualización del sistema pielocalicial, uréter y de la vejiga, pero puede no ser retenido en el parénquima renal el tiempo suficiente para una buena visualización de anomalías del parénquima. Puesto que Tc-DTPA se basa principalmente en la filtración glomerular, los resultados son subóptimos en niños con riñones inmaduros y una tasa de filtración glomerular baja (TFG) o en pacientes con función renal comprometida(12).

Una función renal diferencial menor del 40%, con drenaje renal alterado (como señalaría un tiempo medio  $[T'_{1/2}] > 20$  min) o un empeoramiento de la función renal es indicación de pieloplastia en niños en observación por sospecha de EPU (62). En los pacientes con una hidronefrosis bilateral severa, la dificultad para valorar la obstrucción es mayor. En estos casos, la función renal diferencial no es un indicador preciso de la función renal global, debido a la ausencia de un riñón contralateral normal con el cual comparar el grado de hidronefrosis del riñón. En este caso, la unidad renal con peor función es la que debe ser operada (52). Todos estos parámetros se pautaron para preservar la función renal y evitar la morbilidad causada por la EPU; sin embargo, sigue habiendo una falta de datos basados en evidencia que apoyen estas recomendaciones lo que ha dado como resultado acciones más conservadoras (63, 64).

- ***Gammagrafía Renal (Tc-DMSA):***

Tc-DMSA es único entre los otros radiofármacos de uso común, se une firmemente a las células tubulares renales y sólo una pequeña cantidad es excretado en la orina. Por lo tanto, permite una excelente visualización del parénquima renal y se utiliza principalmente para la evaluación de las lesiones corticales tales como cicatrices que se producen como resultado de una pielonefritis o para la evaluación de la función renal y la displasia renal. Sin embargo, debido al largo tiempo medio biológico, se entrega al paciente del estudio una dosis de radiación total más alta (12).

- ***Uroresonancia Magnética (URM):***

Es una modalidad de imagen, que ofrece las ventajas de proporcionar una evaluación funcional y un detalle anatómica superior sin exposición a la radiación (65).

El nivel de evidencia científica a favor del uso de URM para la evaluación de hidronefrosis prenatal es escaso. Existen pocos estudios controlados disponibles (66); sin embargo, van en aumento llegando incluso a considerar la URM para resolver dudas que quedan tras utilizar el resto de pruebas habituales (65, 67).

Cuestiones como el coste, disponibilidad de software o tecnología apropiada, y la necesidad de sedación o anestesia en la mayoría de los pacientes limita significativamente la aplicación generalizada de esta modalidad de imagen. No obstante, se comienza a publicar protocolos para mejorar la viabilidad de esta prueba y mejorar sus limitaciones (68).

**Manejo:**

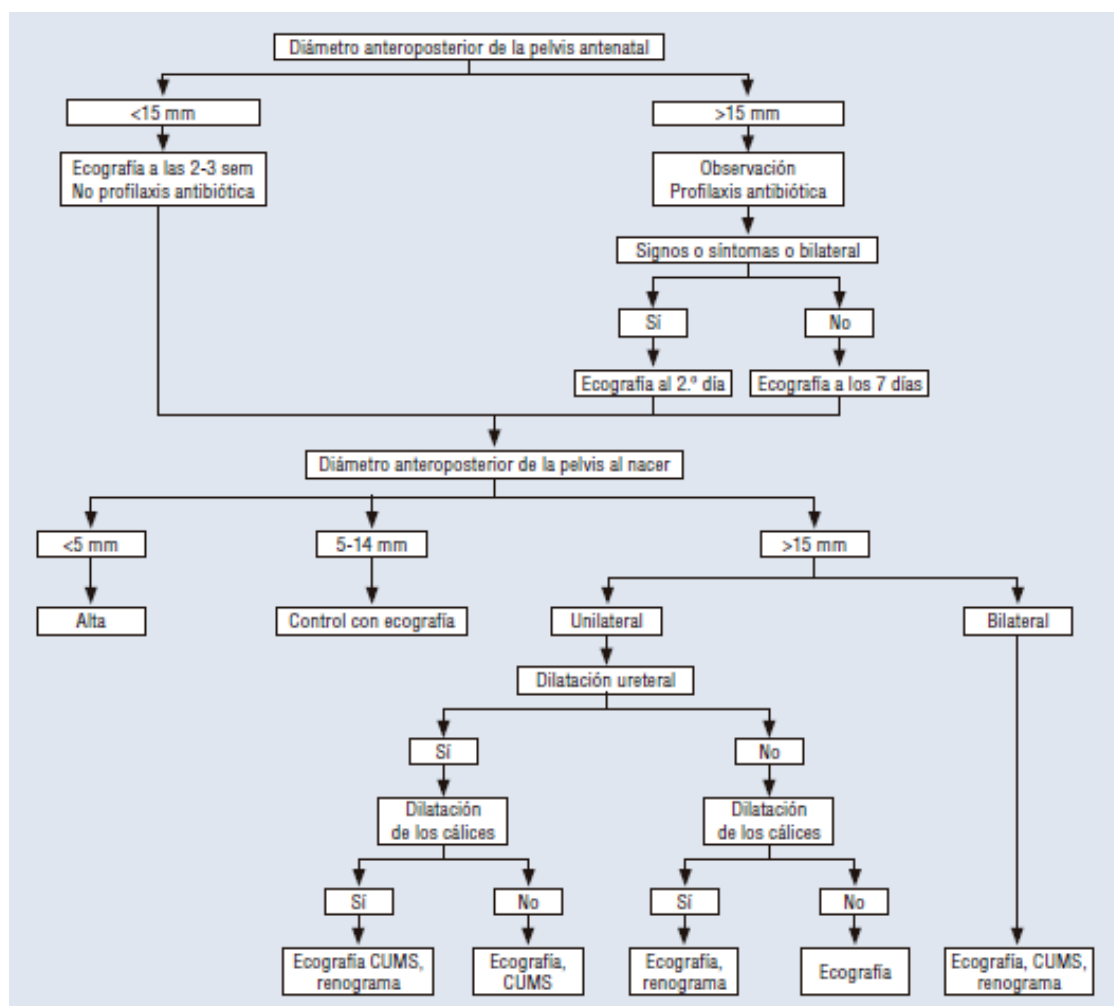
La evaluación inicial postnatal de hidronefrosis fetal depende en parte del grado de hidronefrosis visto durante la evaluación prenatal. La dilatación progresiva durante el embarazo se asocia más a menudo con CAKUT, sin embargo, estos resultados ecográficos no están siempre disponibles para el urólogo tratante durante el periodo postnatal, es por ello que todos los pacientes con DTU prenatal deben ser evaluados mediante una ecografía postnatal(39).

Actualmente, no existen características distintivas que diferencian cuál de estos niños desarrollarán una evidente obstrucción progresiva en el seguimiento posterior postnatal. Una de las distinciones más importantes en la evaluación de estos niños es determinar qué pacientes se benefician de la cirugía. Esta distinción es importante, ya que la innecesaria intervención expone a los pacientes a la morbilidad de la cirugía, mientras que la observación inapropiada coloca pacientes en riesgo de infección y pérdida del parénquima renal, independientemente, excepto en los casos más graves, la mayoría de los urólogos infantiles inicialmente siguen los riñones hidronefróticos con una serie de exámenes radiológicos. El grado de hidronefrosis se utiliza para ayudar en la toma de decisiones con respecto a la proyección de imagen de diagnóstico y tratamiento, y, además, proporciona una información pronóstica.

Para hidronefrosis fetal unilateral con una unidad renal contralateral normal, la evaluación postnatal debe comenzar a partir de la primera semana de vida con una ecografía renal (39). Los pacientes con un aumento del riesgo de infección del tracto urinario (por ejemplo, las niñas, los niños no circuncidados, hidronefrosis prenatal moderada a grave, RVU familiar, UHN) deben ser colocados bajo profilaxis antibiótica hasta que se realice la evaluación y decisión de manejo en concordancia con la familia (52, 69). Para hidronefrosis bilaterales e hidronefrosis en los riñones solitarios o en pacientes con sospecha de obstrucción del tracto urinario inferior, se sugiere una evaluación postnatal temprana, normalmente, esto se produce en el ingreso hospitalario post parto antes del alta del recién nacido (70). En la figura 1 se evidencia el algoritmo de tratamiento y diagnóstico de los pacientes con hidronefrosis prenatal que se sigue en nuestra institución.

Son múltiples las publicaciones que se esfuerzan en lograr encontrar parámetros predictivos para adelantar la evolución de las UTD y tomar mejores decisiones. La mayoría de estos estudios encontraron el DAPPR es bastante fiable para predecir cirugía, al igual que en nuestra publicación (9) encontramos que un DAPPR >14,6 mm predice cirugía con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 73% además de que la primera ecografía es la más fiable para predecir la evolución en la hidronefrosis prenatal no solo a lo que respecta en cirugía sino también en mala evolución y resolución espontánea, también se ha evidenciado que existen otros factores a tomar en

cuenta como son la presencia de duplicidad (71) o el sexo (7). Incluso se han creado algunos modelos predictivos en busca de mejorar el poder predictivo de la evolución en las DTU prenatal (72) con resultados alentadores pero complejos (4, 73) y de difícil aplicabilidad. En esta línea van las investigaciones dedicadas a buscar sustancias que se puedan utilizar como biomarcadores en niños con UTD prenatal para predecir el riesgo de obstrucción o si han surgido alteraciones en la función renal, entre los que se incluyen el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), péptido quimiotáctico de monocitos (MCP-1), factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) y osteopontina (OPN). una amplia gama de resultados informados en diferentes estudios dan a entender que los biomarcadores pueden tener un papel crucial para ayudar, sin embargo el papel óptimo de un solo biomarcador o un panel de biomarcadores en la evaluación clínica aún no ha sido establecido (74).



**Figura 4:** Algoritmo de tratamiento y diagnóstico de la HN prenatal en nuestro centro (52).

### **Tratamiento quirúrgico:**

Los recién nacidos en los que se sospeche la presencia de válvulas posteriores de uretra (VPU) requieren un cateterismo uretral temprano, y una corrección de la anomalía mediante la ablación de las válvulas uretrales. Los resultados a largo plazo de las válvulas uretrales posteriores prenatalmente detectadas, confirman que la ablación de la válvula a tiempo puede ser considerada como el tratamiento primario en la mayoría de los pacientes (75). Se cree que el potencial para la recuperación de la función renal está en los pacientes en los que se realiza una intervención temprana y por tanto una detección temprana de las VPU. El cribado y la detección de estos pacientes prenatalmente podría desempeñar un papel importante en la protección del tracto superior y la reducción de la incidencia de la enfermedad renal crónica (76).

Para sentar la indicación quirúrgica en caso de hidronefrosis únicamente del tracto superior, en la que se sospecha una EPU se valorarán los siguientes datos:

- Porcentaje de función renal en el RND.
- Grado de dilatación en la ecografía.
- Grosor del parénquima en la ecografía.
- Morfología de la curva del RND.
- Ecogenicidad.
- $T_{1/2}$  de eliminación del radiofármaco en el RND.

Ninguno de los datos que nos ofrece la ecografía o el renograma es determinante. La pérdida de función en sucesivos renogramas quizá sea lo más importante. Una función estable, aunque esté reducida, sólo es indicación de mantener un tratamiento conservador y realizar seguimiento (77). Incluso se plantean estudios en los que en pacientes con hidronefrosis severas >30mm, dilatación de cálices >10mm o empeoramiento del grosor del parénquima sean los únicos evaluados por un urólogo y recién decidir realizar un renograma dado que por debajo de los parámetros anteriormente establecidos la probabilidad de pérdida de función renal es mínima (78).

El aumento de la hidronefrosis y una curva de drenaje obstructiva también se han usado como signos de deterioro renal y, por tanto, de indicación quirúrgica. El tipo de curva



del renograma, como dato único para tener en cuenta, es cada vez menos valorado para tomar una decisión. Evidentemente, la indicación cambia si aparecen síntomas clínicos: la aparición de dolor (normalmente en niños mayores) o ITU son indicaciones quirúrgicas (52). En los pacientes que se decide un tratamiento conservador se debe realizar un monitoreo más cercano que en el caso de necesitar una pieloplastia, dado que en este momento no existe evidencia clara para la toma de decisiones con respecto al tratamiento conservador (39, 79).

Cuando la ecografía prenatal muestra ureterohidronefrosis y la CUMS postnatal no muestra reflujo, el diagnóstico es casi siempre un megauréter obstruido. Aunque esto puede ser reparado quirúrgicamente con una alta tasa de éxito, los estudios han demostrado que la mayoría de estos casos se resolverá o estabilizará de forma espontánea; por lo tanto, un período de observación es más apropiado (63). Debido a que existe una alta tasa de infección en estos pacientes, la profilaxis antibiótica se debe iniciar de forma temprana. El seguimiento es con ecografías periódicas y si la UHN es estable o mejora se continúa la observación, en caso contrario se puede decidir por el tratamiento quirúrgico. (18, 80).

El reflujo vesico ureteral (RVU) se considera que es una anomalía significativa en algunas grandes series neonatales. En países donde la práctica de la circuncisión es común, se plantea la cuestión de la relevancia clínica de hacer el diagnóstico del RVU en un niño recién nacido con bajo riesgo de infección de orina (ITU). La mayoría de los pacientes con RVU e hidronefrosis de bajo grado se puede seguir sin intervención quirúrgica. El RVU de alto grado, sin embargo, puede provocar daño renal y puede permitir un diagnóstico más temprano y la necesidad de atención nefrológica a largo plazo. En tales casos, los esfuerzos deben ser dirigidos a reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario que es donde la cirugía antirreflujo pueda tener algún beneficio (81). Sin embargo, este es un tema controvertido que necesita estudios multicéntricos, aleatorizados, con resultados a largo plazo. En estos pacientes, también como parte de la práctica clínica habitual, se utiliza la profilaxis antibiótica continuada (PAC) pero, sin embargo, dado los hallazgos en diversos estudios en los que se demuestra una asociación de PAC con infecciones resistentes (82) y la falta de evidencia clara que su utilización a pesar de evitar infecciones recurrentes no tenga efectos sobre las cicatrices

renales (83), hacen emerger la tendencia a realizar un seguimiento cercano de estos pacientes incluso sin PAC.

## **EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO**

De los estudios realizados se desprende que, al nacer, ha desaparecido un porcentaje importante de las DTU diagnosticadas prenatalmente. Las dilataciones diagnosticadas son, en su mayoría, de bajo grado y éstas, además, no suelen asociar patología nefrourológica. Se acepta que del total de las dilataciones del tracto urinario diagnosticadas prenatalmente, entre un 50-60% son de grado I, un 25-30% de grado II, un 7-10% de grado III y un 2-3% de grado IV. De las primeras y de las segundas desaparecen durante el primer año de seguimiento el 50 y el 35%, respectivamente, pero de los de grado III y IV ninguna desaparece, en el período postnatal (84). Sin embargo, en estudios más recientes en el que se incluye la clasificación UTD y la SFU, aproximadamente el 90% de los pacientes con grado SFU I a II / UTD P1, el 75% con SFU III / UTD P2 y el 50% de aquellos con SFU IV / UTD P3 resolvieron la dilatación en 2 años de media de seguimiento (85) .

Un total del 36% de pacientes diagnosticados de DTU prenatal son diagnosticados de alguna nefropatía durante el periodo postnatal. En el grupo de pacientes con hidronefrosis leve el 11.9%, en el grupo de los leve- moderado el 39.0 %, en el grupo de los moderados el 45.1%, en el grupo de los de hidronefrosis moderada - severa el 72.1% y en el grupo de las hidronefrosis severa el 88.3% (1).

Tener en cuenta determinados datos también aportará información pronóstica en cada caso: si la afección renal es bilateral o unilateral, el momento de aparición de la DTU intraútero, su evolución en el tiempo, el sexo del feto, la alteración del líquido amniótico, son algunos de los factores que nos orientarán acerca de la gravedad de la ectasia (9).

Se considera necesaria una estrecha vigilancia durante los primeros 2 años, para evitar la pérdida de función renal. En un estudio de seguimiento a largo plazo, Chertin B. et al. (86) demostraron que en la mayoría de los niños con hidronefrosis diagnosticada prenatalmente, la pieloplastia es necesaria durante los primeros 4 años de vida. Después

de una mejoría de la hidronefrosis, a veces se presenta un empeoramiento con síntomas clínicos en pacientes no operados (87). Es por esto por lo que se necesitan estudios que propongan herramientas de fácil aplicación y de forma general, como son los modelos predictivos, que nos den con mayor certeza los pasos a seguir en el control, seguimiento y tratamiento de las DTU. Sin caer en el excesivo uso de las pruebas diagnósticas o de intervenciones quirúrgicas innecesarias, pero tampoco en actitudes conservadoras que perjudiquen la función renal en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.



**CAPÍTULO III**  
**OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## **OBJETIVO GENERAL**

Crear un modelo predictivo para la evolución y pronóstico en pacientes con dilatación del tracto urinario de diagnostico prenatal.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Valorar y determinar predictores independientes en la evolución y comportamiento postnatal de pacientes diagnosticados de dilataciones del tracto urinario congénito, a tres niveles principalmente: resolución espontánea de la DTU prenatal, necesidad de intervención quirúrgica en pacientes diagnosticados de DTU prenatal, y mala evolución clínica o quirúrgica.

2.- Crear un modelo predictivo multivariante para la evolución de la DTU prenatal buscando predecir resolución espontánea, necesidad de intervención quirúrgica, y mala evolución clínica o quirúrgica.

3.- Presentar el modelo predictor mediante una aplicación digital más conocidas por sus siglas en ingles “app” de fácil utilización para los profesionales médicos que trabajen con DTU prenatal.





**CAPÍTULO IV**  
**MATERIAL Y METODOS**



## **TIPO DE ESTUDIOS**

Se realiza un estudio analítico, descriptivo, retrospectivo en el que se revisaron los pacientes diagnosticados de dilatación del tracto urinario (DTU) prenatal.

## **ÁMBITO DEL ESTUDIO.**

Pacientes de Aragón, La Rioja y Soria asistidos en la consulta externa de urología pediátrica del Hospital Infantil “Miguel Servet” y que visitaron la misma desde enero del 2011 hasta diciembre del 2019.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Para lograr los objetivos del estudio se estudiaron las historias clínicas de estos pacientes recogiendo las variables a estudio en una base de datos (Microsoft Access). Se analizaron las unidades renales de estos pacientes y se compararon diferentes variables prenatales y postnatales con el fin de lograr encontrar factores protectores y de riesgo para el desarrollo de mala evolución, resolución espontánea o necesidad de cirugía por cada UR, y con estos factores crear un modelo predictivo y posteriormente validarlo.

Con el fin de determinar si alguna de estas variables y que valor de las mismas puede predecir tanto la resolución espontánea, la necesidad de cirugía y la mala evolución, compararemos todas estas variables entre el grupo que presento DTU prenatal con resolución espontánea y el grupo que no; entre el grupo que requirió cirugía y el grupo que no; y por ultimo compararemos el grupo que tuvo una mala evolución versus el grupo de buena evolución. Consideramos que se ha producido una resolución espontánea cuando se encuentra un DAPPR  $< 10$  mm. en dos ecografías consecutivas, no presentar otras alteraciones nefrourológicas, no haber sido intervenidas quirúrgicamente y tener una función renal normal; considerando mala evolución las unidades nefrectomizadas, presencia de insuficiencia renal definida como filtrado glomerular (FG)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, y las unidades renales con disminución de la función renal por debajo de 40% en la gammagrafía renal Tc-DMSA o el renograma diurético Tc-MAG3, en el caso de tener una función renal alterada de inicio consideraremos mala evolución si existe un empeoramiento del 5% o más en la función renal diferencial.

### **Criterios de Inclusión.**

- Unidades renales de pacientes diagnosticados de DTU durante la etapa prenatal y que cuenten con una ecografía durante el tercer trimestre que lo confirme.
- Unidades renales en pacientes con edad gestacional al nacimiento de 32 o más semanas.
- Unidades Renales con DAPPR igual o mayor a 7mm , SFU I o UTD A1 en la ecografía del tercer trimestre gestacional.
- Unidades renales de pacientes con al menos 4 años de edad al momento de la recolección de datos.

### **Criterios de Exclusión.**

- Unidades renales intervenidos quirúrgicamente por motivo de la UTD en otro centro hospitalario.
- Unidades renales que a pesar de estar diagnosticadas de UTD prenatal no cuenten con al menos una ecografía postnatal en los primeros meses de vida.
- Unidades renales con diagnóstico de UTD prenatal referidos a nuestro centro que no contemos con sus pruebas iniciales postnatales.
- Unidades renales de pacientes menores de 4 años de edad al momento de la recolección de datos.

### **Variables Principales**

La variables principales se pueden dividir en dos grandes grupos, variables prenatales y postnatales.

#### **Variables Prenatales**

Dentro del grupo de variables prenatales tomaremos en cuenta los hallazgos en la ecografía prenatal del tercer trimestre gestacional valorando:

- Diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR).
- Líquido amniótico.
- Lado del riñón afecto.
- Presencia o no de afectación contralateral de la unidad renal en el estudio prenatal.

## **Variables postnatales**

Dentro del grupo de variables postnatales valoraremos variables generales, ecográficas, relacionadas a las ITU y otras.

Las variables generales que se tuvieron en cuenta son:

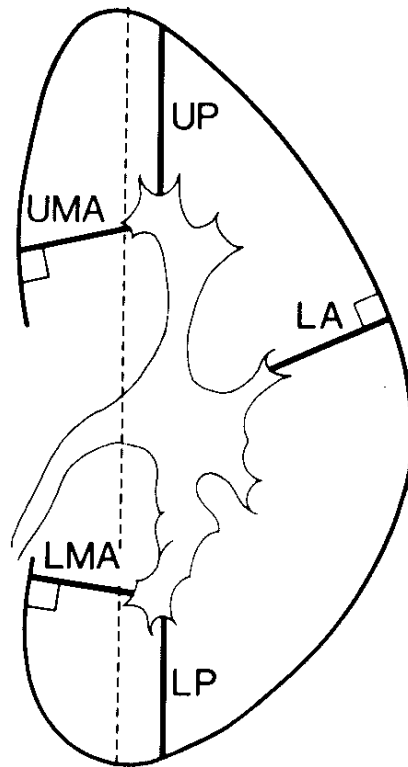
- Sexo
- Edad gestacional al nacimiento
- Grado de prematuridad
- Peso del recién nacido.

Se recogió variables de las dos ecografías postnatales iniciales, considerando como primera ecografía a la que se realiza por primera vez en el paciente previa a cualquier intervención quirúrgica y por debajo de los 30 días de vida, excluyendo ecografías anteriores al tercer día de vida con excepción de las realizadas por UHN bilateral o sospecha de VUP. Consideraremos segunda ecografía la que se realiza posterior a la primera ecografía y previa a cualquier intervención quirúrgica hasta dentro de los 180 días de vida.

Las variables ecográficas analizadas son:

- Tamaño renal, que se considera la longitud máxima entre el borde superior del polo superior y el borde inferior del polo inferior medido en el plano sagital y comparado con valores normales para la edad en la que se realiza la ecografía (49, 88, 89).
- Diferencia de tamaño renal con la UR contralateral.
- DAPPR medido en plano transversal.
- Dilatación ureteral excluyendo la visualización transitoria del uréter que es considerado normal después del nacimiento.
- Dilatación calicial haciendo una distinción entre la ubicación central y periférica.
- La apariencia del parénquima con respecto a la ecogenicidad (determinada subjetivamente por comparación con el hígado o el bazo adyacentes).
- La diferenciación cortico medular.

- Tamaño del parénquima medida subjetiva dada por el ecografista.
- Grado de disminución del grosor del parénquima pudiendo ser completa o segmentaria dependiendo de si afecta a las tres o menos medidas. Las medidas del parénquima se realizaron desde la cápsula renal hasta el vértice de las pirámides renales tomando en cuenta tres medidas una en lóbulo superior, otra en lóbulo inferior y finalmente en el aspecto medio renal (ver figura 5) todas realizadas en el plano sagital y comparadas con los valores normales publicados en la literatura (49).
- Consideramos como variables la medición del grosor máximo y mínimo del parénquima extraído de las tres medidas previas.
- Ratio DAPPR/GP: Es la división de DAPPR entre el grosor máximo del parénquima renal (90).
- Área del parénquima renal (APR) y su comparación con los valores normales para la edad, discriminando lado (izquierdo o derecho) y sexo para cada UR. Expresándolo en percentiles, considerando percentiles normales entre p3-p97 (91).
- Área total de hidronefrosis (AHN).
- Ratio APR/AHN (92), estas medidas se tomaron a partir de las imágenes digitalizadas obtenidas de las ecografías, utilizando las imágenes en plano sagital de cada unidad renal y utilizando el paquete de procesamiento de imágenes de código abierto Fiji (<http://fiji.sc/Fiji>) (93) utilizado para facilitar los análisis del software ImageJ (94).
- Anomalías de la vejiga como aumento del grosor de la pared, presencia de ureteroceles o uretra posterior dilatada.
- Se tomó como variable la clasificación de cada unidad renal según SFU (17) y UTD (11).
- Porcentaje de mejora en el diámetro anteroposterior de la pelvis renal entre las dos ecografías (95).



**Figura 5:** Métodos para medir parénquima renal en el aspecto medio superior (UMA), en el polo superior (UP), en el aspecto lateral (LA), en el aspecto medio inferior (LMA), y en el polo inferior (LP) (96).

Con respecto a las variables relacionadas a la prevención y diagnóstico de ITU, se recogieron:

- La utilización o no de profilaxis antibiótica (PAC) dando como válidas las iniciadas desde el primer mes de vida.
- El tiempo de duración de la PAC.
- Presencia o no de ITU.
- Edad de la primera ITU.
- ITU anterior al mes de vida o no.
- Bacteria causante de la primera ITU.
- Número de ITUs hasta seguimiento.
- Presencia de ITU antes de la cirugía.
- Número de ITUs hasta la cirugía.
- Circuncisión o no y a qué edad.

Para el análisis otras variables postnatales se tomaron en cuenta:

- La primera creatinina sérica, definida como la realizada previa a la intervención quirúrgica de la UR excluyendo las mediciones anteriores al 5to día postnatal. A partir de ella se calculó el filtrado glomerular según la formula de Schwartz-IDMS, 2009 (97), y se compararon sus valores según edad a los normales publicados en la literatura (97-99).
- Se analizó la función renal inicial mediante gammagrafía renal o renograma diurético realizado previo a cualquier intervención quirúrgica de la UR analizada considerando alterado cuando la diferencia de la función renal esta por debajo de 40%.
- Presencia o no de duplicidad en la unidad renal evaluada.
- Presencia o no de patología nefrourológica que sea la causante de la hidronefrosis. Variable medida tras la valoración inicial. Clasificamos como: DTU sin patología cuando se considera HN o UHN transitoria. Obstructivas cuando se trataba de una EPU, VUP, ureteroceles o estenosis de la unión vesicoureteral. No obstructivas cuando se trataba de RVU, megauréter refluente o megauréter no obstructivo no refluente.
- Diagnóstico patológico de la UR, consideramos a este el diagnóstico final de la UR, variable medida al final del seguimiento de nuestra serie.
- Consideramos también la presencia o no de patología nefrourológica de la unidad contralateral sea de hallazgo prenatal o postnatal. Variable medida al final del seguimiento del estudio. Consideramos no patológico cuando la unidad renal es normal. DTU sin patología cuando el diagnóstico solo a sido una HN o UHN transitoria. Obstructiva cuando se trataba de una EPU, VUP, ureteroceles o estenosis de la unión vesicoureteral. Y no obstructivas cuando se trataba de RVU, megauréter refluente o megauréter no obstructivo no refluente.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Durante la investigación se asegura la protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, la privacidad y la confidencialidad de los niños que participan en el estudio teniendo en cuenta las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, así como la legislación vigente y la



normativa legal española vigente que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

Se garantiza que no se recogerá información que permita la identificación de los pacientes. Asimismo, los datos generados en este trabajo serán confidenciales, y por tanto, quedarán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación. El proyecto ha sido presentado y aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) C.P. - C.I. PI18/007 para garantizar que se cumplen los principios éticos de investigación en seres humanos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Análisis univariante.**

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas (%) y absolutas (n). Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según criterios de normalidad. Para analizar normalidad de las variables, se utiliza el Test de Shapiro-Wilks.

Para analizar la relación entre cirugía, resolución espontánea y mala evolución y las principales variables clínicas, se realiza un análisis bivariante. Se aplica el test de Chi-Cuadrado o test de Fisher para mostrar la relación entre variables cualitativas. La fuerza de asociación entre las variables independientes y los tres “outcomes” del estudio, se mide en términos de Odds Ratio (OR).

Para comparar medias entre dos grupos independientes (cirugía si vs cirugía no; resolución espontánea si vs resolución espontánea no; mala evolución si vs mala evolución no) se utiliza el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad.

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para la investigación se han utilizado los programas estadísticos R versión 3.2.2. y SPSS versión 21.0.

## **Análisis Multivariante.**

Para el análisis multivariante seleccionamos las variables que tienen una relación significativa con los “outcomes” de interés en el análisis univariante. En algunas de dichas variables se ha observado la existencia de “missings”. Con el objeto de conseguir una mayor potencia en el análisis se decide hacer imputación de dichos “missings”. Los valores “missings” en los predictores candidatos se completaron por el procedimiento de imputación múltiple (MI). Cada valor perdido fue imputado cinco veces. Se generan imputaciones múltiples para datos multivariantes incompletos mediante el muestreo de Gibbs. Los datos incompletos pueden ocurrir en cualquier parte de los datos. El algoritmo imputa una columna incompleta (la columna objetivo) generando valores sintéticos “plausibles” dados en otras columnas de los datos. Cada columna incompleta debe actuar como una columna objetivo, y tiene su propio conjunto específico de predictores. El conjunto de predictores por defecto para un objetivo dado consiste en todas las demás columnas de los datos. En el caso de los predictores que están incompletos, se utilizan las imputaciones generadas más recientemente para completar los predictores antes de la imputación de la columna de destino.

Con este conjunto completo de variables y de unidades renales se calcula un modelo de regresión logística mediante el método de selección automática hacia atrás.

Una vez elegido un primer modelo, procederemos a validarlo. Dividiremos el total de la muestra en dos. Un 70% para generar un nuevo modelo a partir de las variables significativas y un 30% para testarlo. Para evaluar los resultados utilizaremos la validación cruzada que es una técnica utilizada para evaluar los resultados de un análisis estadístico y garantizar que son independientes de la partición entre datos de entrenamiento y prueba. Consiste en repetir y calcular la media aritmética obtenida de las medidas de evaluación sobre diferentes particiones.

Para valorar la calidad del modelo utilizaremos la matriz de confusión que es una herramienta que permite la visualización del desempeño de un algoritmo que se emplea en aprendizaje supervisado. Cada fila de la matriz representa el número de predicciones de cada clase, mientras que cada columna representa a las instancias en la clase real. Uno de los beneficios de las matrices de confusión es que facilitan ver si el sistema está confundiendo dos clases.

También se utilizarán los siguientes parámetros:

- Sensibilidad: La sensibilidad en epidemiología es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo que tiene el evento de interés, es decir, la probabilidad de que para un sujeto que tenga dicho evento se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo.
- Especificidad: la probabilidad de que un sujeto que no tenga el evento de interés tenga un resultado negativo en la prueba.
- Accuracy o exactitud total del modelo, es una métrica para evaluar modelos de clasificación. Informalmente, la exactitud es la fracción de predicciones que el modelo realizó correctamente.
- La precisión, (o *precision*) se refiere a lo cerca que está el resultado de una predicción del valor verdadero. Por tanto, es el cociente entre los casos positivos bien clasificados por el modelo y el total de predicciones positivas.
- La exhaustividad (o *recall*) representa la tasa de verdaderos positivos. Es la proporción entre los casos positivos bien clasificados por el modelo, respecto al total de positivos
- Valor F1. Esta métrica es la combinación de las métricas de precisión y exhaustividad y sirve de compromiso entre ellas. La mejor puntuación F1 es igual a 1 y la peor a 0.

Tras la elección y comprobación del modelo predictivo realizaremos una comparación con otros parámetros ecográficos mediante curvas ROC que no es más que una representación gráfica de la sensibilidad frente al complementario de la especificidad. Y el AUC, o área bajo la curva ROC, que nos indica la probabilidad de aciertos previstos para el modelo predictivo analizado. El AUC tendrá siempre un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa el valor de diagnóstico perfecto, y el valor 0,5 indica que el modelo no presenta ninguna capacidad diagnóstica o discriminativa. Los valores de AUC se pueden interpretar siguiendo los siguientes criterios: Valores entre 0,5 y 0,6 test malo, entre 0,6 y 0,75 test regular, entre 0,75 y 0,9 test bueno, entre 0,9 y 0,97 test muy bueno, entre 0,97 y 1 test excelente .

Se generaron nomogramas para los modelos seleccionados. Un nomograma es un gráfico para resolver una ecuación, mediante una representación que permite realizar con rapidez cálculos numéricos, este diagrama bidimensional no permite el cómputo

gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables. En su concepción más general, el nomograma consiste en obtener una puntuación que refleje la contribución conjunta de todos los factores pronóstico del individuo. Dicha puntuación se convierte en una medida fácilmente interpretable. Para leer un nomograma hay que dibujar una línea vertical desde cada marca que indica el valor del predictor hasta la línea superior de los puntos. Posteriormente, se calculan los puntos totales correspondientes y para localizarlos en el eje de los puntos totales. El nomograma no tiene líneas que representen la sumas, pero tiene una línea de referencia para leer la puntuación (De 0 a 100 por defecto). A cada una de las variables del modelo les asigna un rango de puntuación en función del riesgo de tener el evento de interés. Una vez que se totalizan los puntos, la probabilidad de tener el evento de interés se puede leer en el inferior. Se utilizo la función `nomogram` del paquete `rms` de R. Y se creo una aplicación Shiny para representar las puntuaciones de los modelos a partir de la función `DNbuilder` del paquete `DynNom` de R (100, 101).

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para la investigación se han utilizado los programas estadísticos R versión 3.2.2. y SPSS versión 21.0.

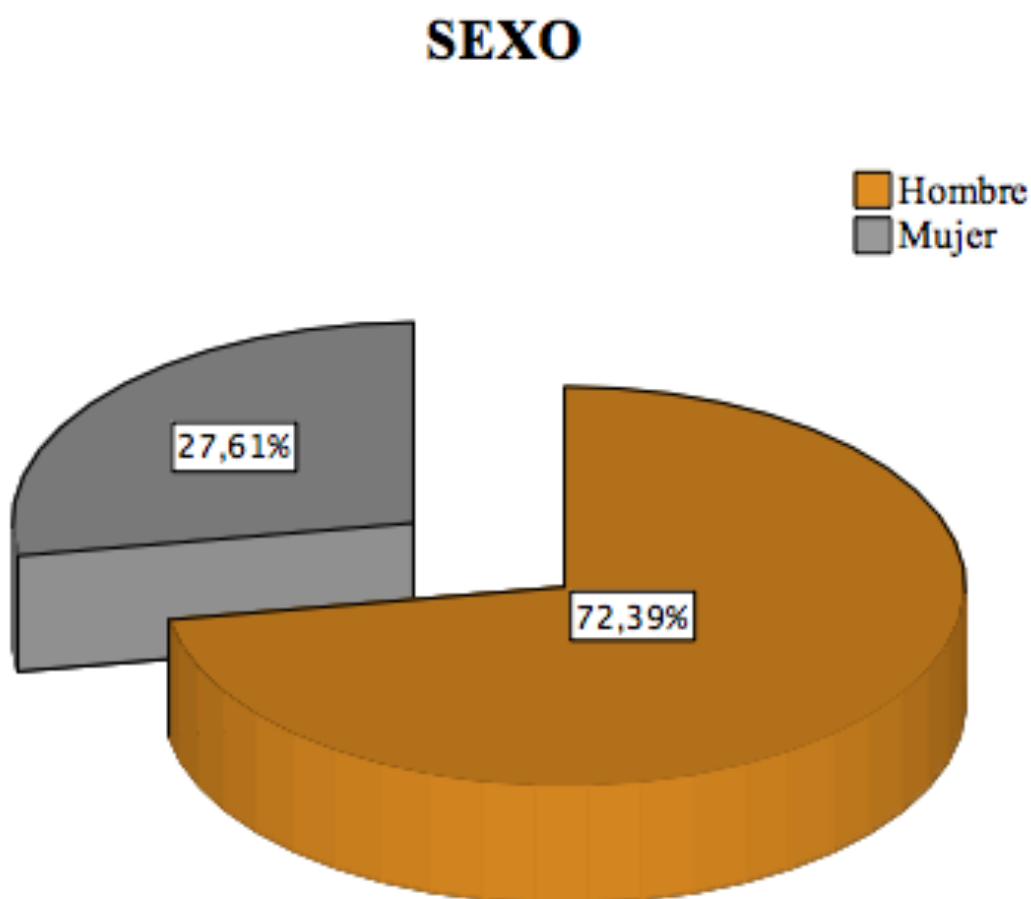
## **CAPÍTULO V**

### **RESULTADOS**



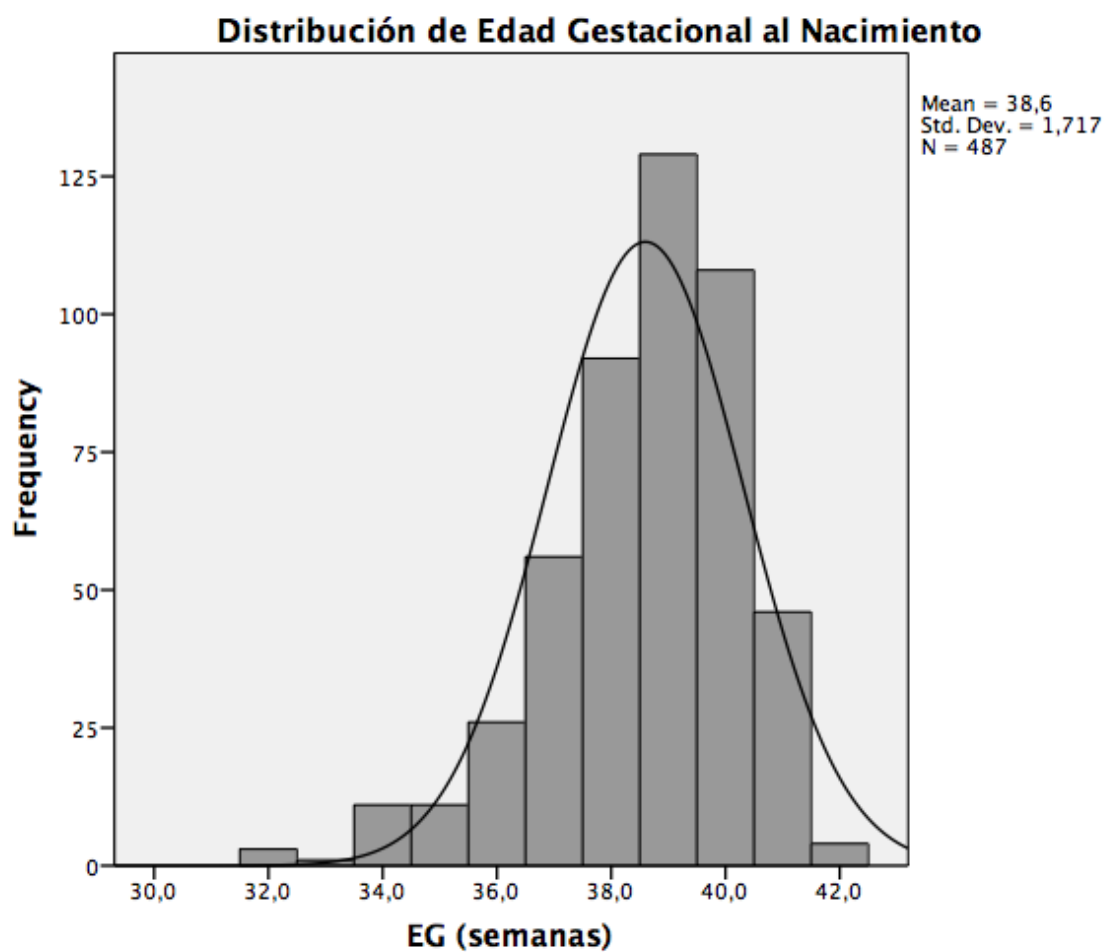
## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se analizaron un total de 489 unidades renales diagnosticadas con DTU de forma prenatal y que acudieron a la consulta de urología pediátrica del Hospital infantil Miguel Servet. Se evidenció que los pacientes eran procedentes de las Comunidades autónomas de Aragón y La Rioja e incluso de la provincia de Soria. El 72,39% de las unidades renales pertenecían a pacientes de sexo masculino (ver grafico 1). El lado afecto en la mayoría de UR es el izquierdo 57,87% en comparación del lado derecho 42,13%, y el 47,85% de las UR analizadas compartían diagnóstico de DTU prenatal con las UR contralaterales. (ver tabla 1).



**Grafico 1:** Distribución por Sexo de las UR afectas de DTU prenatal.

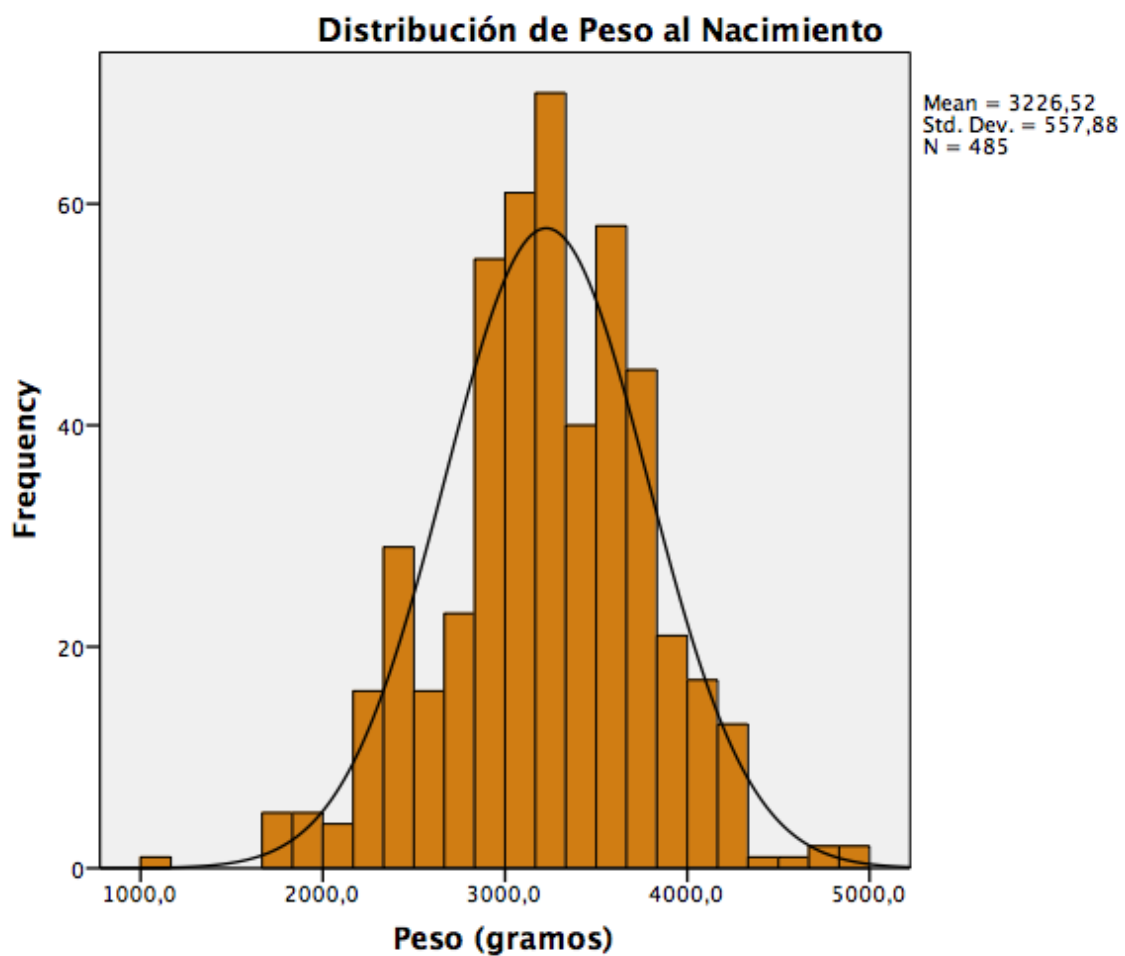
La edad gestacional mediana al nacimiento de los pacientes fue de 39 semanas (RIQ 38-40). Hubo un 10,68% de unidades renales pertenecientes a pacientes con prematuridad, siendo prematuros leves o tardíos ( $34^{+0}$  a  $36^{+6}$  semanas) el 7,60%, moderados ( $32^{+0}$  a  $33^{+6}$  semanas) el 3,08%, solo 0,82% de los pacientes fueron post termino (ver grafico 2 y tabla 1).



**Grafico 2:** Distribución de las UR afectas de DTU prenatal por EG de los pacientes.



El peso mediano al nacer fue de 3210 gr (RIQ 2920-3630). Solo se encontró una única UR en un paciente con el peso por debajo de 1500 gr., en el intervalo de 1500 a 2499 gr. se encontraron 11,4% de las UR. La mayoría de las UR diagnosticadas con DTU prenatal 80% se describieron entre pacientes con 2500 a 3999 gr., y el 7,3% de las UR se encontraron entre pacientes con un peso al nacimiento igual o mayor de 4000gr. (ver gráfico 3 y tabla 1).



**Grafico 3** Distribución de las UR diagnosticadas con DTU prenatal por peso al nacimiento de los pacientes.

**Tabla. 1: Variables Generales de la muestra**

	<b>Total</b>	<b>N</b>
	<i>N=489</i>	
<b>Sexo:</b>		489
Hombre	354 (72,39%)	
Mujer	135 (27,61%)	
<b>EG</b>	39,00 [38,00;40,00]	487 <sup>a</sup>
<b>Grado Prematuridad:</b>		487
Termino	431 (88,50%)	
Prematuro Moderado	15 (3,08%)	
Prematuro Leve	37 (7,60%)	
PosTermino	4 (0,82%)	
<b>PRN</b>	3210,00 [2920,00;3630,00]	485 <sup>b</sup>
<b>LA:</b>		489
Normal	464 (94,89%)	
Oligohidramnios	17 (3,48%)	
Polihidramnios	8 (1,64%)	
<b>Contralateralidad:</b>		489
Unilateral	255 (52,15%)	
Bilateral	234 (47,85%)	
<b>Lado:</b>		489
Derecho	206 (42,13%)	
Izquierdo	283 (57,87%)	

Toda la Muestra. n(%) para variables cualitativas y media (DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana [RIQ] para variables cuantitativas no paramétricas. EG: Edad Gestacional, PRN: Peso recién nacido, LA: Liquido Amniótico.,

<sup>a</sup> EG, Grado Prematuridad 99,59% de datos válidos

<sup>b</sup> PRN 99,18% de datos válidos

Se tomó en consideración para este análisis la ecografía prenatal del 3er trimestre. La edad mediana a la que se realizó fue de 30 (RIQ 28-33) semanas de embarazo. Se tiene valores para la edad para un total de 470 unidades renales (96,11% del total de la muestra), dado que algunas ecografías se informaban como del tercer trimestre y no informaban la edad exacta en semanas a la que se realizó. La mediana del DAPPR en las 288 unidades renales que se tuvo medición (58,9% del total de la muestra) fue de 11mm (RIQ 8,17-16).

Durante el seguimiento se encontró que el 92,64% de las UR analizadas cuentan con lo que definimos como primera ecografía. La edad mediana en la primera ecografía fue de 4 días (RIQ 2-9) y el DAPPR mediano fue de 12,65 mm (RIQ 8,35-19,00), 127 de las UR (30,31% de las 419 UR de las que se obtuvo resultado) se clasificaron como SFU 4. En cuanto a la clasificación UTD la más frecuente fue P3 en 185 UR (44,90% de las 412 de las que se obtuvo resultado). (ver grafico 4 y tabla 2)

**Tabla. 2: Variables Relativas a la Primera Ecografía.**

	Total	N
	<i>N=453</i>	
<b>Edad 1<sup>ra</sup> Eco (días)</b>	4,00 [2,00;9,00]	453 <sup>a</sup>
<b>DAPPR 1<sup>ra</sup> Eco (mm)</b>	12,65 [8,35;19,00]	436 <sup>b</sup>
<b>SFU 1<sup>ra</sup> Eco:</b>		419 <sup>c</sup>
0	33 (7,88%)	
1	82 (19,57%)	
2	97 (23,15%)	
3	80 (19,09%)	
4	127 (30,31%)	
<b>UTD 1<sup>ra</sup> Eco:</b>		412 <sup>d</sup>
Normal	67 (16,26%)	
P1	90 (21,84%)	
P2	70 (16,99%)	
P3	185 (44,90%)	

Toda la muestra. n(%) para variables cualitativas y media (DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana [RIQ] para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal.

<sup>a</sup> Edad 1ra Eco 92,64% de datos válidos

<sup>b</sup> DAPPR 1ra Eco 89,16% de datos válidos

<sup>c</sup> SFU 1ra Eco 85,69% de datos válidos

<sup>d</sup> UTD 1ra Eco 84,25% de datos válidos

**Tabla. 3: Variables Relativas a la Segunda Ecografía.**

	Total	N
	<i>N=443</i>	
<b>Edad 2<sup>da</sup> Eco(días)</b>	53,00 [33,50;89,00]	443 <sup>a</sup>
<b>DAPPR 2<sup>da</sup> Eco (mm)</b>	15,00 [9,00;20,00]	433 <sup>b</sup>
<b>SFU 2<sup>da</sup> Eco:</b>		431 <sup>c</sup>
0	37 (8,58%)	
1	63 (14,62%)	
2	88 (20,42%)	
3	92 (21,35%)	
4	151 (35,03%)	
<b>UTD 2<sup>da</sup> Eco:</b>		429 <sup>d</sup>
Normal	63 (14,69%)	
P1	71 (16,55%)	
P2	60 (13,99%)	
P3	235 (54,78%)	

Toda la muestra. n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana [RIQ] para variables cuantitativas no paramétricas.

DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal.

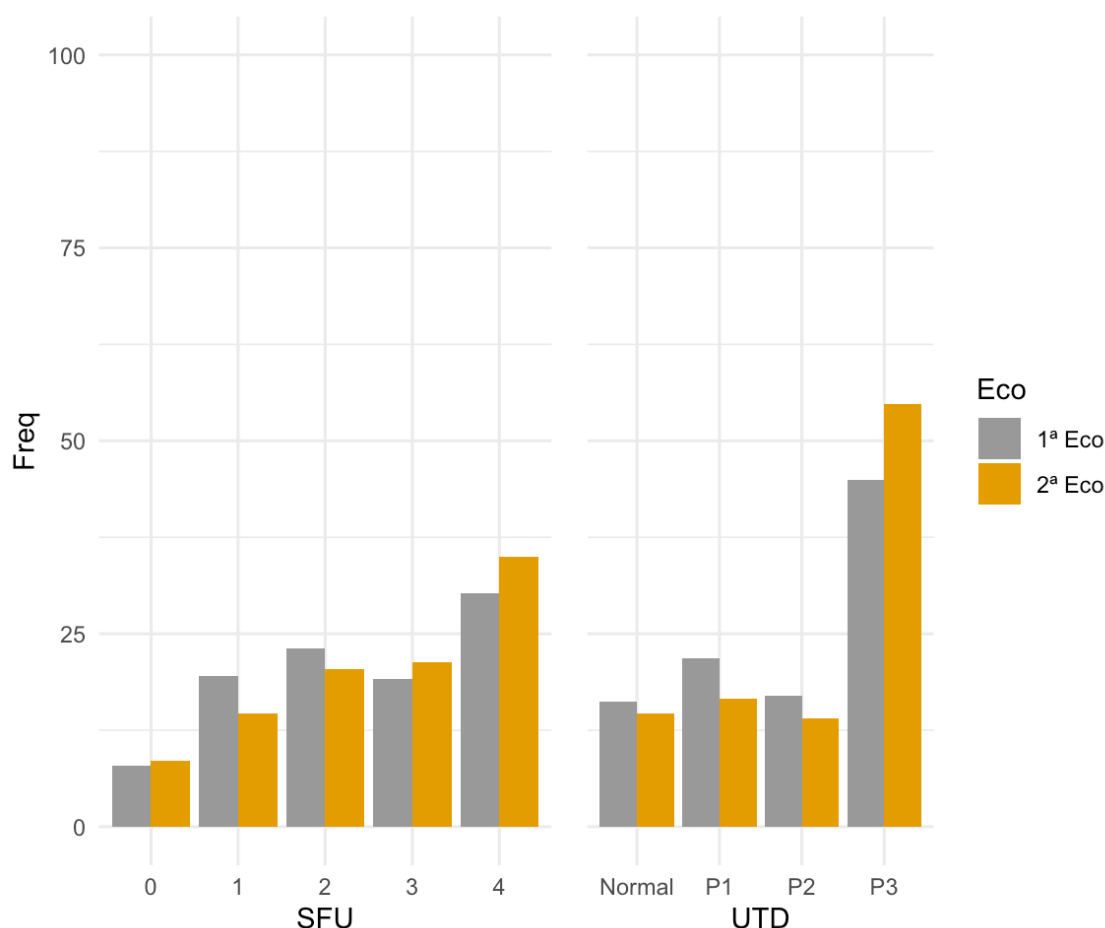
<sup>a</sup> Edad 2da Eco 90,59% de datos válidos

<sup>b</sup> DAPPR 2da Eco 88,55% de datos válidos

<sup>c</sup> SFU 2da Eco 88,14% de datos válidos

<sup>d</sup> UTD 2da Eco 87,73% de datos válidos

La segunda ecografía se realizó a un total de 443 (90,59%) UR. La edad mediana en la segunda ecografía fue de 53 días (RIQ 33,5-89) y el DAPPR mediano fue de 15 mm (RIQ 9-20), 151 de las UR (35,03% de las 431 UR de las que se obtuvo resultado) se clasificaron como SFU 4. En cuanto a la clasificación UTD la más frecuente fue P3 en 235 UR (54,78% de las 429 UR de las que se obtuvo resultado). (ver grafico 4 y tabla 3).



**Grafico 4** Distribución de las UR según grado de clasificación SFU o UTD en la 1ª y 2ª Ecografía postnatal.

Dentro de la evaluación inicial encontramos que se realizó una gammagrafía renal o renograma diurético a una edad mediana de 55 días (RIQ 35,00-95,00) y que la función renal diferencial esta alterada en el 21,99% de las UR analizadas. Así mismo, se encontró que se realizó lo que definimos como creatinina sérica inicial en 40,70% del total de las UR a una edad mediana de 61 días (RIQ 17-172,75) encontrando que el 17,93% de las UR analizadas tienen una creatinina sérica alterada para la edad, y a su

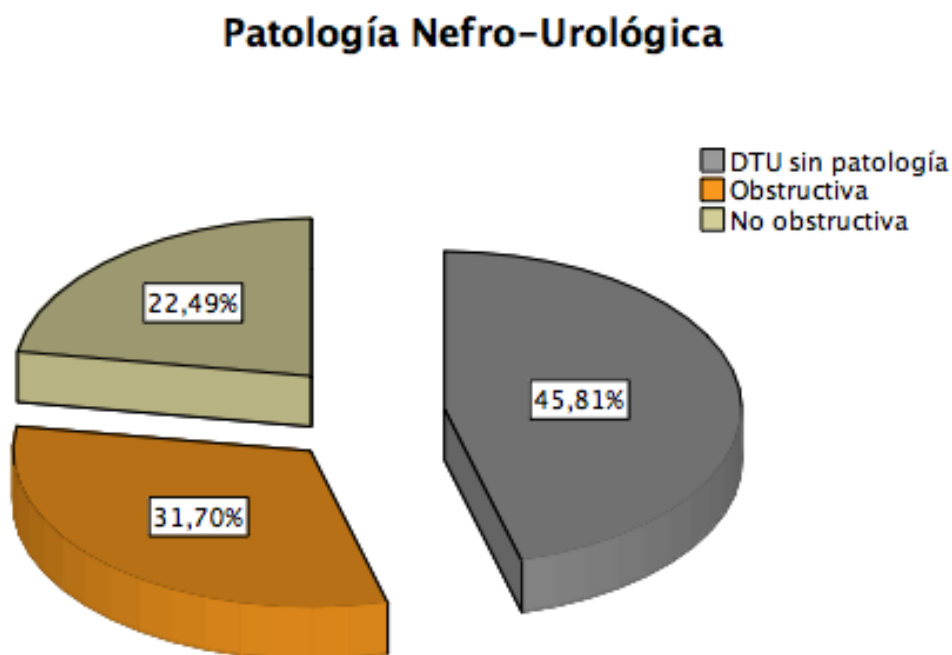
vez el FG se encuentra alterado para la edad en un 25,17% de las UR analizadas (ver tabla 4).

**Tabla. 4: Otras variables de la muestra.**

	<b>Total</b>	<b>N</b>
	<i>N=489</i>	
<b>Duplicidad:</b>		489
No	434 (88,75%)	
Si	55 (11,25%)	
<b>PNU:</b>		489
DTU sin patología	224 (45,81%)	
Obstruktiva	155 (31,70%)	
No Obstruktiva	110 (22,49%)	
<b>PNUC:</b>		489
No	194 (39,67%)	
Obstruktiva	59 (12,07%)	
No Obstruktiva	117 (23,93%)	
DTU sin patología	119 (24,34%)	
<b>Creat. (mg/dl)</b>	0,32 [0,25;0,48]	290
<b>Edad Creat.(días)</b>	61,00 [17,00;172,75]	290
<b>Valor Creat/Edad:</b>		290
Normal	238 (82,07%)	
Anormal	52 (17,93%)	
<b>FG</b>	76,75 [52,07;102,26]	290
<b>Valor FG/Edad:</b>		290
Normal	217 (74,83%)	
Anormal	73 (25,17%)	
<b>Edad 1ra F.renal(días)</b>	55,00 [35,00;95,00]	393
<b>1ra F. Renal:</b>		432
Normal	337 (78,01%)	
Alterado	95 (21,99%)	
<b>Edad Cirug.(días)</b>	261,00 [104,00;635,00]	235
<b>Complicación Cirug.:</b>		235
No	172 (73,19%)	
Si	63 (26,81%)	
<b>Cirugía Iterativa:</b>		235
No	154 (65,53%)	
Si	81 (34,47%)	
<b>Edad Resolución(días)</b>	764,00 [185,00;1816,50]	139
<b>Edad Mala Evol.(días)</b>	194,00 [55,00;1112,50]	95
<b>Causa Mala Evol.:</b>		95
IRC	10 (10,53%)	
Nefrectomizado	10 (10,53%)	
Dism FRD Gamma-Reno	75 (78,95%)	
<b>Seguimiento (días)</b>	2554,00 [1652,00;3812,00]	489

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas PNU: patología nefrourológica, DTU: dilatación tracto urinario, PNUC: patología nefrourológica contralateral, Creat: creatinina, FG: filtrado glomerular, F: función, Cirug: cirugía, Evol: evolución. IRC: insuficiencia renal crónica, Dism FRD: disminución función renal diferencial Gamma: gammagrafía renal, Reno: renograma diurético.

De las unidades renales con DTU prenatal se evidenció que 224 (45,81%) UR no tienen una patología nefrourológica que justifique la dilatación del tracto urinario, es decir, son UR con DTU simple o transitoria. Se encontró en 155 (31,70%) UR una patología obstructiva subyacente (EPU, VPU, estenosis de la unión vesicoureteral, ureteroceles, etc.) (Ver gráficos 5 y tabla 4). En 110 (22,49%) UR se encontró una patología nefrourológica asociada no obstructiva (RVU, Dolicomegauréter no obstructivo no refluyente, etc.) (ver tabla 4 y 5). Se evidenció también que el 11,25% del total de UR afectas presentan duplicidad. Así mismo, encontramos que 60,33% de las UR contralaterales se encontraron afectas por DTU de diagnóstico prenatal o postnatal, 59 (12,07%) de ellas fueron DTU simple o transitoria, 117 (23,93%) UR una patología obstructiva subyacente y 119 (24,34%) UR presentaron una patología nefrourológica asociada no obstructiva (ver gráfico 6 y tabla 4).

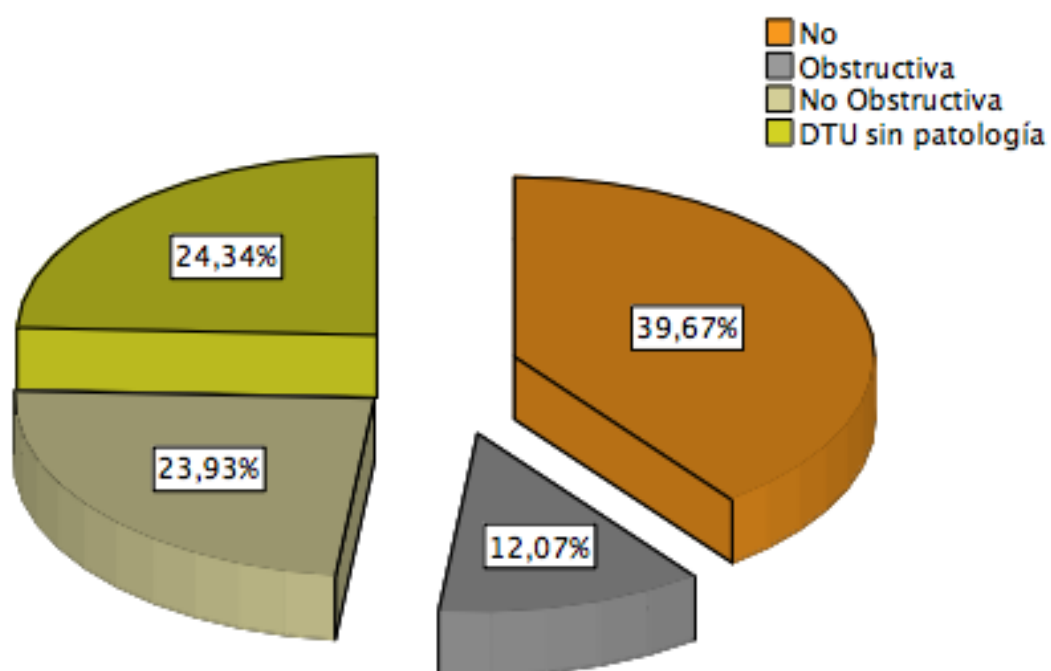


**Grafico 5:** Patología nefrourológica asociada a la UR diagnosticada de DTU prenatal.

**Tabla. 5: Diagnostico tras seguimiento final por cada UR. n(%)**

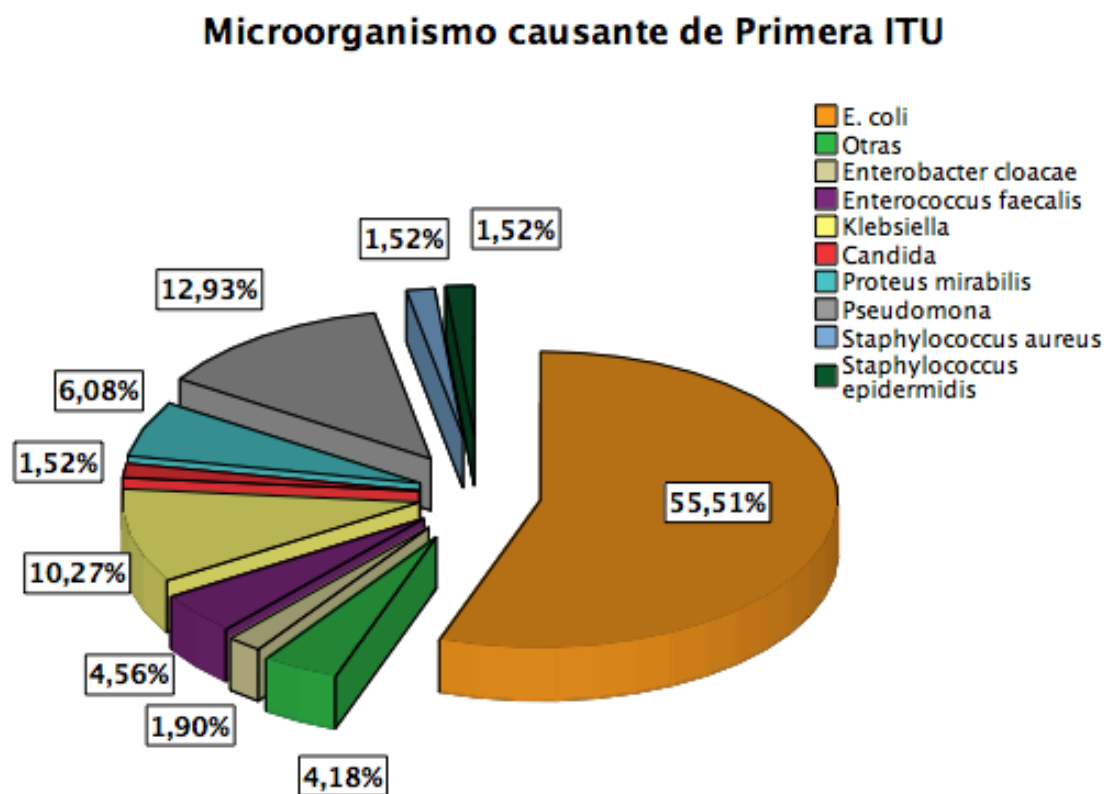
	<b>Total</b>	<b>N</b>
	<i>N=489</i>	
		489
HN fisiológica	157 (32,11%)	
RVU	96 (19,63%)	
EPU	83 (16,97%)	
UHN fisiológica	64 (13,09%)	
Ureterocele	30 (6,13%)	
VUP	25 (5,11%)	
EUV	15 (3,07%)	
HN + Atrofia Renal	7 (1,43%)	
Ectopia Ureteral	6 (1,23%)	
Poliquistosis	2 (0,41%)	
Estenosis Uretral Congénita	2 (0,41%)	
Ectopia Renal	1 (0,20%)	
Divertículo Vesical	1 (0,20%)	

### Patología Nefro-Urológica Contralateral



**Grafico 6:** Patología nefrourológica asociada a la UR contralateral de la diagnosticada de DTU prenatal.

Con respecto a las variables de prevención y diagnóstico de ITU hallamos que los pacientes correspondientes a 203 UR recibieron profilaxis antibiótica (41,51% del total de la muestra), con una duración mediana de 12 meses (RIQ 7,50-16), los pacientes correspondientes a 263 UR tuvieron infección del tracto urinario (53,78% del total de la muestra), la edad mediana de la primera ITU fue de 5 meses (RIQ 2-12). La bacteria más frecuente fue E.Coli presente en 146 unidades renales (55,51%) (ver grafico 7). Se les practicó la circuncisión a los pacientes correspondientes a 45 UR lo que supone un 12,71% del total de varones de la muestra con una edad mediana de 357 días (RIQ 162-1171) ( ver tabla 6).



**Grafico 7:** Distribución de los Microorganismos causantes de la primera ITU.



**Tabla. 6: Variables relacionadas a infecciones del tracto urinario (ITU) de la muestra.**

	<b>Total</b>	<b>N</b>
	<i>N=489</i>	
<b>Profilaxis:</b>		489
No	286 (58,49%)	
Si	203 (41,51%)	
<b>Duración Prof. (meses)</b>	12,00 [7,50;16,00]	203
<b>ITU:</b>		489
No	226 (46,22%)	
Si	263 (53,78%)	
<b>Edad 1<sup>ra</sup> ITU(meses)</b>	5,00 [2,00;12,00]	263
<b>ITU mes:</b>		263
No	207 (78,71%)	
Si	56 (21,29%)	
<b>Bacteria:</b>		263
E. Coli	146 (55,51%)	
Pseudomona	34 (12,93%)	
klebsiella	27 (10,27%)	
proteus mirabilis	16 (6,08%)	
Enterococcus faecalis	12 (4,56%)	
Otras	11 (4,18%)	
Enterobacter Cloacae	5 (1,90%)	
Staphylococcus aureus	4 (1,52%)	
Staphylococcus epidermidis	4 (1,52%)	
Cándida	4 (1,52%)	
<b>ITU Pre Cirug.:</b>		235 <sup>a</sup>
No	116 (49,36%)	
Si	119 (50,64%)	
<b>N ITU Pre Cirug.</b>	1,00 [0,00;1,00]	235 <sup>a</sup>
<b>ITU seguimiento</b>	2,00 [1,00;4,00]	263
<b>Circuncisión:</b>		354 <sup>b</sup>
No	309 (87,29%)	
Si	45 (12,71%)	
<b>Edad Circ.(días)</b>	347,00 [162,00;1171,00]	41 <sup>c</sup>

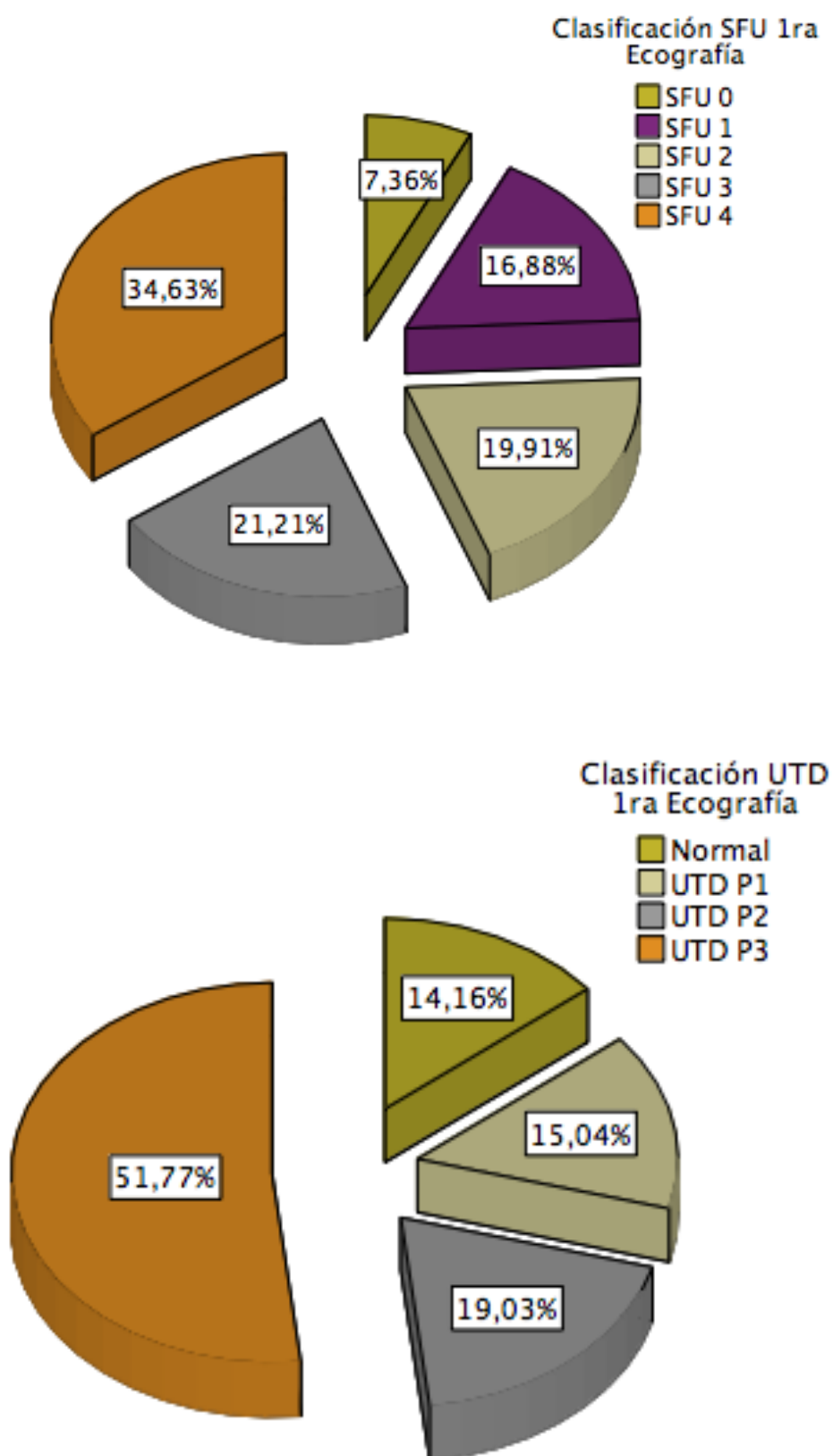
n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. Prof: profilaxis, ITU: infección tracto urinario, Cirug: cirugía, Circ: circuncisión.

<sup>c</sup> Edad Circuncisión, 91,11% de datos válidos

<sup>b</sup> Circuncisión 72,39% de datos válidos

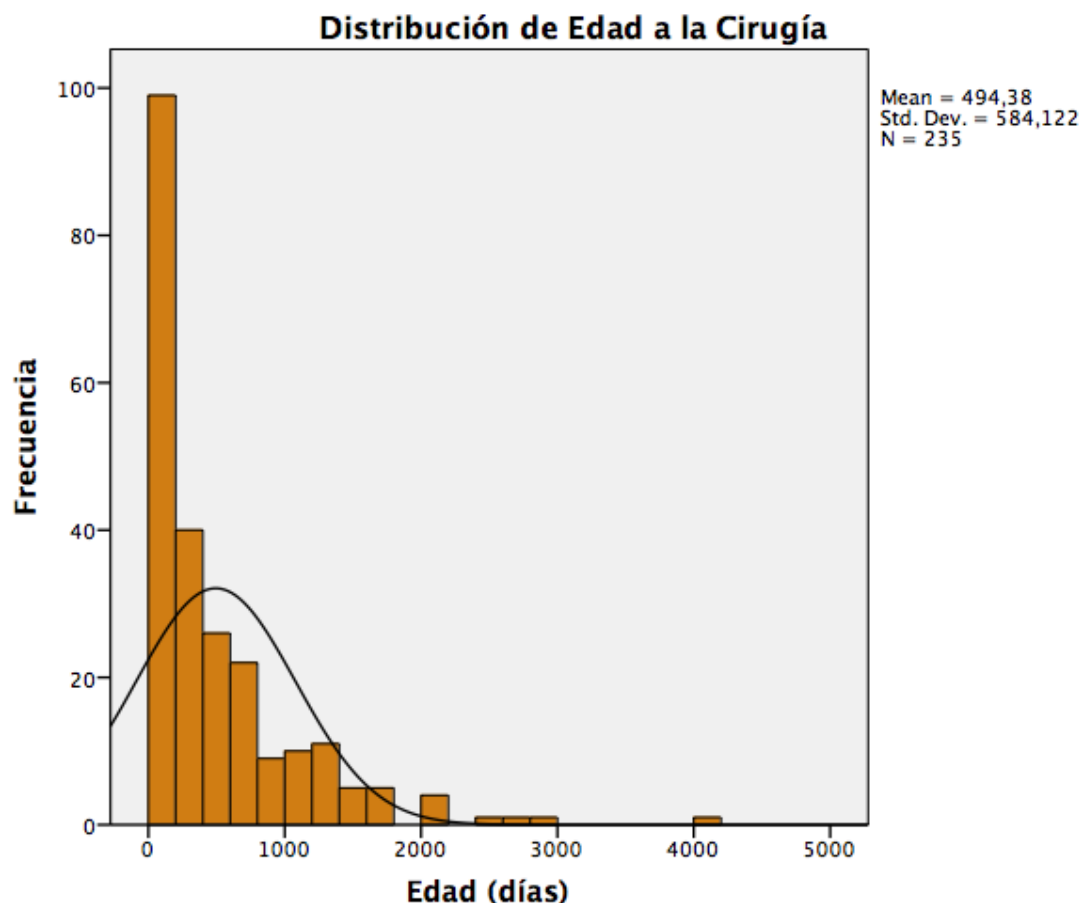
<sup>a</sup> Itu Pre Cirug, N ITU pre cirug 48,06% de datos válidos

## Distribución de las Unidades Renales con ITU



**Grafico 8:** Distribución de las UR con ITU por las diferentes clasificaciones (SFU y UTD) en la primera ecografía.

Del total de UR analizadas se intervinieron quirúrgicamente 235 (48,06%), en las que se realizaron plastias pieloureterales, dilataciones de estenosis de la unión uretero-vesical y píelo-ureteral, resección de válvulas uretrales posteriores y ureteroceles, así como cirugía antirreflujo, y heminefrectomias entre otras. La mediana de edad a la que se intervinieron fue de 261 días (RIQ 104-635). Del total de UR intervenidas el 57,4% (135) de estas se intervinieron durante el primer año de vida y solo 6,8% (16) de las UR fueron intervenidas a una edad mayor que 4 años. (ver gráfico 9,11). Del total de UR intervenidas quirúrgicamente el 26,81% presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica (Estenosis, fuga, urinoma, recidiva, etc.) (ver tabla 7). Y 34,47% de las UR operadas requirieron mas de una cirugía para resolver la o las patologías subyacentes de esa misma UR, sea por complicación de la cirugía inicial o por patología concomitante en la misma UR (ver tabla 4).



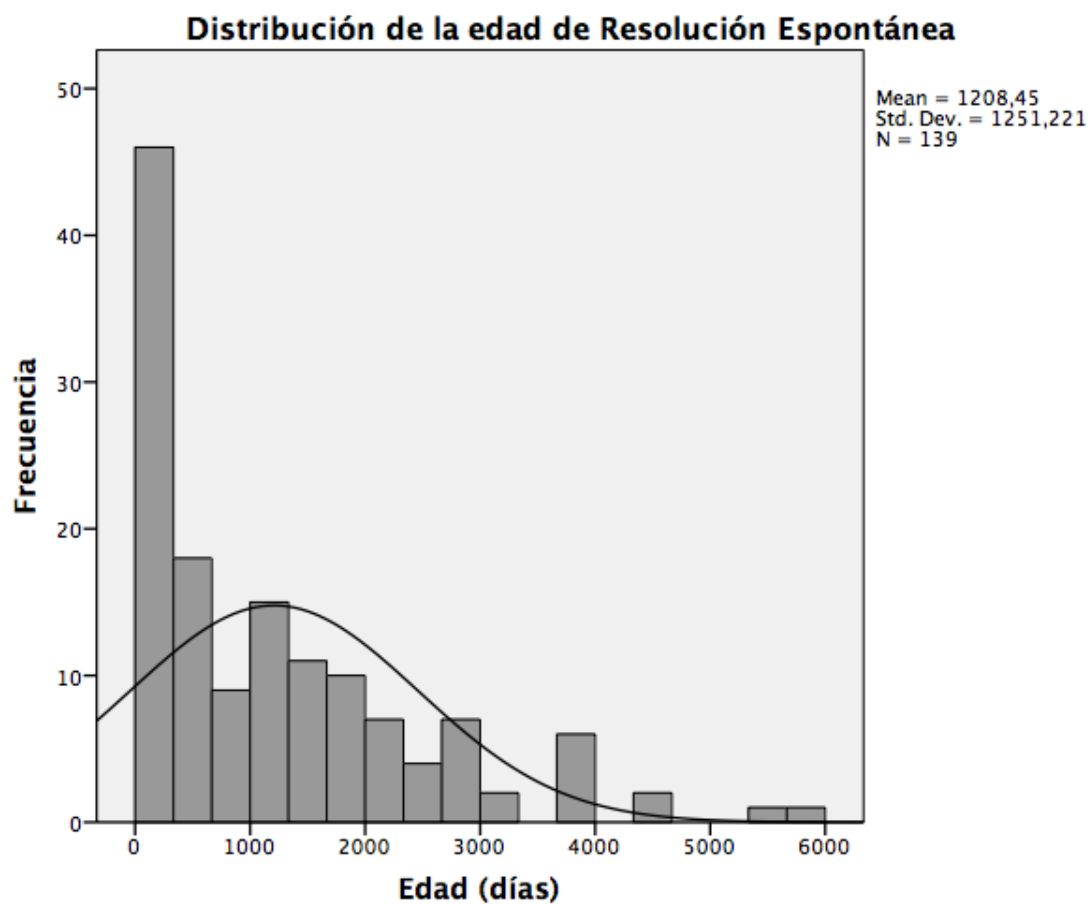
**Grafico 9:** Distribución por edad de intervención quirúrgica de las UR diagnosticadas con DTU prenatal.

**Tabla 7: Complicación post operatoria en cada UR.**

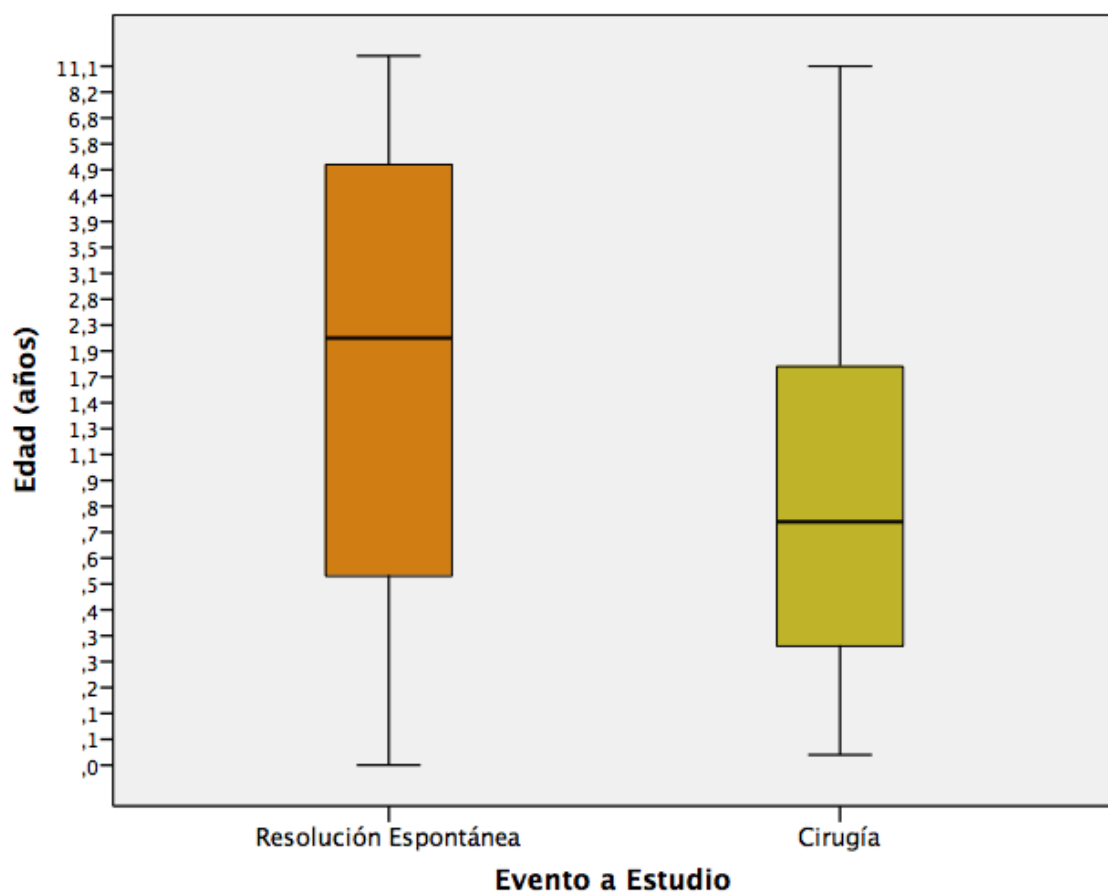
	<b>Total</b>	<b>N</b>
	N= 63	
		<b>63</b>
<b>Fracaso/recidiva de RVU</b>	21 (33,33%)	
<b>Re estenosis EPU</b>	8 (12,69%)	
<b>Resección incompleta VUP</b>	6 (9,52%)	
<b>Urinoma/fuga anastomosis EPU</b>	4 (6,34%)	
<b>Estenosis uretral post VUP</b>	4 (6,34%)	
<b>Resección parcial /recidiva ureterocele</b>	3 (4,76%)	
<b>Migración doble J que requieren cirugía.</b>	2 (3,17%)	
<b>Fistula uretral post cx estenosis congénita de uretra</b>	2 (3,17%)	
<b>Reflujo de muñón post heminefrectomia.</b>	1 (1,58%)	
<b>RVU post resección de ureterocele</b>	1 (1,58%)	
<b>Re estenosis de EUV</b>	1 (1,58%)	

RVU: Reflujo vesicoureteral, EPU: Estenosis pieloureteral, VUP: Válvulas de uretra posterior, cx: cirugía, EUV: Estenosis uretero vesical.

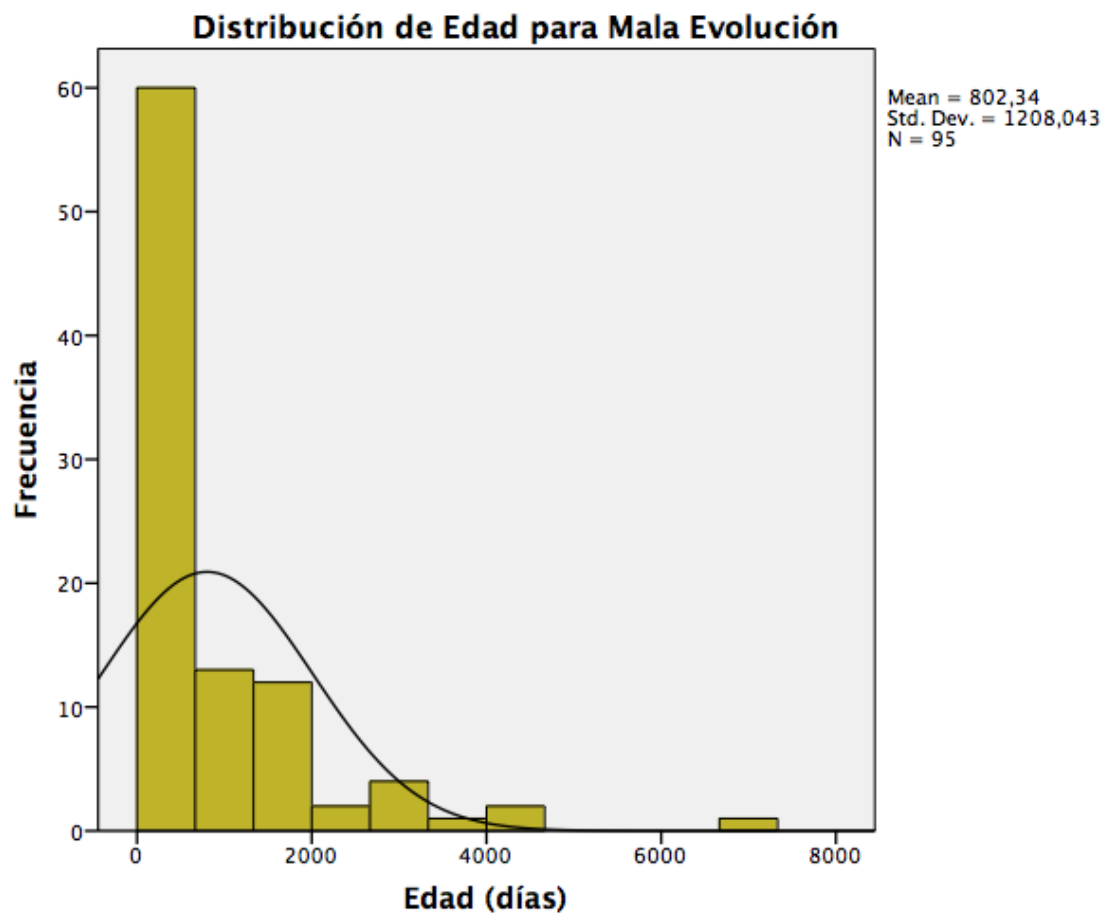
Además se encontró resolución espontánea de la DTU prenatal en 139 (28,43%) UR a una mediana de edad de 764 días (RIQ 185-1816,50). La gran mayoría de estas UR 77% se pudieron considerar resueltas por debajo de los 5 años de edad y solo 10 (7,2%) UR después de los 10 años (ver gráficos 10,11). Se etiquetaron de mala evolución según los criterios previamente expuestos 95 (19,43%) UR del total de nuestra serie (ver gráfico 12), en una mediana de tiempo de seguimiento de 6,99 años (RIQ 4,52-10,44) (ver tabla 4).



**Grafico 10:** Distribución por edad de la resolución espontánea de las UR diagnosticadas con DTU prenatal.



**Grafico 11:** Comparación de la edad de cirugía y resolución espontánea de las UR afectas de hidronefrosis prenatal.



**Grafico 12:** Distribución por edad de mala evolucion de las UR diagnosticadas con DTU prenatal.

## **ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA CIRUGÍA.**

Se realizó un análisis estadístico de las diferentes variables recogidas tanto en el grupo de UR intervenidas quirúrgicamente y las que no, realizando una comparación entre los dos grupos valorando el grado de asociación de riesgo de cirugía en cada variable.

Dentro de las variables generales en cuanto al riesgo de cirugía se observa que se asocia a la presencia de prematuridad, peso del recién nacido, y alteración en el líquido amniótico. Evidenciamos un aumento de riesgo de cirugía 4,44 veces mayor entre los pacientes cuyo grado de prematuridad es moderado respecto a los pacientes a término (OR 4,44 IC 1,37-20,6 p valor asociado 0,012). Si focalizamos en prematuro o no, el aumento de riesgo de cirugía entre los prematuros aumenta en un 84% (OR 1,84 IC 1,02-3,37 p valor asociado 0,041). Así mismo, encontramos diferencias estadísticamente significativas (p valor asociado 0,003) entre las medianas del PRN de las UR no operadas 3265,00 (RIQ 2980,00-3660,00] versus las operadas 3180,00 (RIQ 2830,00-3542,50).

Los pacientes con alteraciones del líquido amniótico tuvieron 3,56 veces más riesgo de cirugía que los que no presentaron dichas alteraciones (OR 3,56 IC 1,57-10,1 p valor asociado 0,004). Principalmente el riesgo se asocia al oligohidramnios cuando se compara a LA normal (OR 5,14 IC 1,63-23,5 p valor asociado 0,004) (ver tabla 8).



**Tabla. 8: Variables Generales según Cirugía**

	Cirugía			
	No	Si	OR	p.ratio
	N=254	N=235		
<b>Sexo:</b>				
Hombre	186 (52,54%)	168 (47,46%)	Ref.	Ref.
Mujer	68 (50,37%)	67 (49,63%)	1,09 [0,73;1,62]	0,669
<b>Grado Prematuridad:</b>				
Termino	231 (53,60%)	200 (46,40%)	Ref.	Ref.
Prematuro	3 (20,00%)	12 (80,00%)	4,44 [1,37;20,6]	0,012
Moderado				
Prematuro Leve	17 (45,95%)	20 (54,05%)	1,36 [0,69;2,70]	0,378
Pos Termino	2 (50,00%)	2 (50,00%)	1,15 [0,12;11,2]	0,893
<b>Prematuridad:</b>				
No	233 (53,56%)	202 (46,44%)	Ref.	Ref.
Si	20 (38,46%)	32 (61,54%)	1,84 [1,02;3,37]	0,041
<b>PRN</b>	3265,00 [2980,00;3660,00]	3180,00 [2830,00;3542,50]	1,00 [1,00;1,00]	0,003
<b>LA:</b>				
Normal	248 (53,45%)	216 (46,55%)	Ref.	Ref.
Oligohidramnios	3 (17,65%)	14 (82,35%)	5,14 [1,63;23,5]	0,004
Polihidramnios	3 (37,50%)	5 (62,50%)	1,87 [0,44;9,81]	0,399
<b>Alteración LA:</b>				
No	248 (53,45%)	216 (46,55%)	Ref.	Ref.
Si	6 (24,00%)	19 (76,00%)	3,56 [1,47;10,1]	0,004
<b>Contralateralidad:</b>				
Unilateral	126 (49,41%)	129 (50,59%)	Ref.	Ref.
Bilateral	128 (54,70%)	106 (45,30%)	0,81 [0,57;1,16]	0,244
<b>Lado:</b>				
Derecho	109 (52,91%)	97 (47,09%)	Ref.	Ref.
Izquierdo	145 (51,24%)	138 (48,76%)	1,07 [0,75;1,53]	0,715

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas.

PRN: Peso recién nacido, LA: Liquido Amniótico.

\* Se aporta Odds Ratio

Se observa asociación estadística del DAPPR prenatal con la variable cirugía, concretamente al aumentar un milímetro el diámetro anteroposterior de la pelvis el riesgo de cirugía aumenta en un 13% (OR 1,13 IC 1,08-1,19 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 9 y grafico 13).

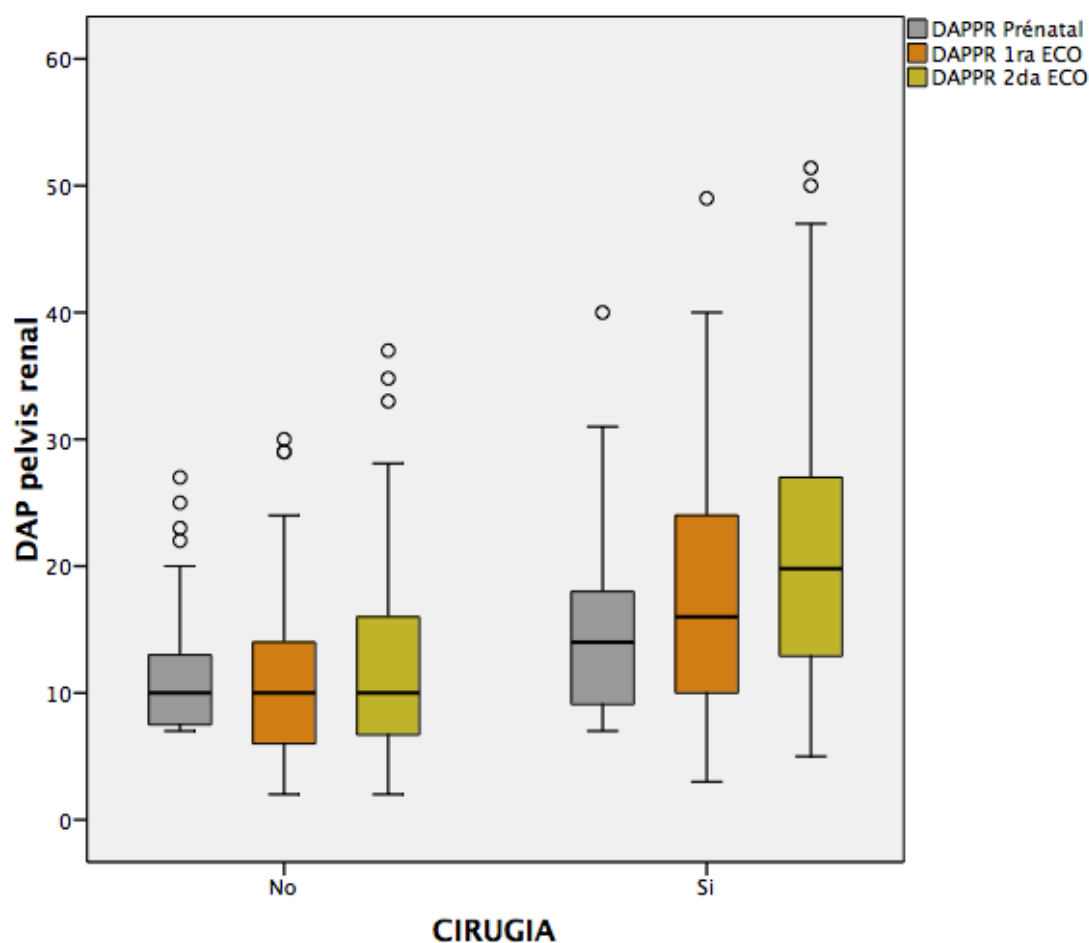
**Tabla. 9: Variables Relativas a Ecografía Prenatal por Cirugía**

	Cirugía		OR	p.ratio
	No N=163	Si N=125		
<b>DAPPR Prenatal</b>	10,00 [7,55;14,00]	14,00 [10,00;19,50]	1,13 [1,08;1,19]	<0,001

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal.

Con respecto a las variables ecográficas postnatales, se observa en la primera ecografía que todos los parámetros analizados excepto el grado de diferencia en el tamaño renal (TR) con el contralateral y el área del parénquima renal, muestran asociación estadística con la cirugía. En el caso de la segunda ecografía solo el área del parénquima renal y sus percentiles no muestran asociación con el evento cirugía (ver tabla 10)

Encontramos en la primera ecografía una mediana del DAPPR en las UR no operadas de 11,00 mm ( RIQ 7,00-14,50) y en las operadas 16,00 mm (RIQ 10,35 - 21,50) y que cada milímetro que aumenta el DAPPR aumenta un 11% el riesgo de cirugía (OR 1,11 IC 1,08-1,14 p valor asociado < 0,001). En la segunda ecografía la mediana del DAPPR en las UR no operadas es 11,00 mm ( RIQ 7,72-16,05) y 18,00 mm (RIQ 12,00- 25,00) en las operadas y el riesgo de cirugía aumenta 10% por cada milímetro que aumenta el DAPPR (OR 1,10 IC 1,07-1,13 p valor asociado <0,001) (ver grafico 13).

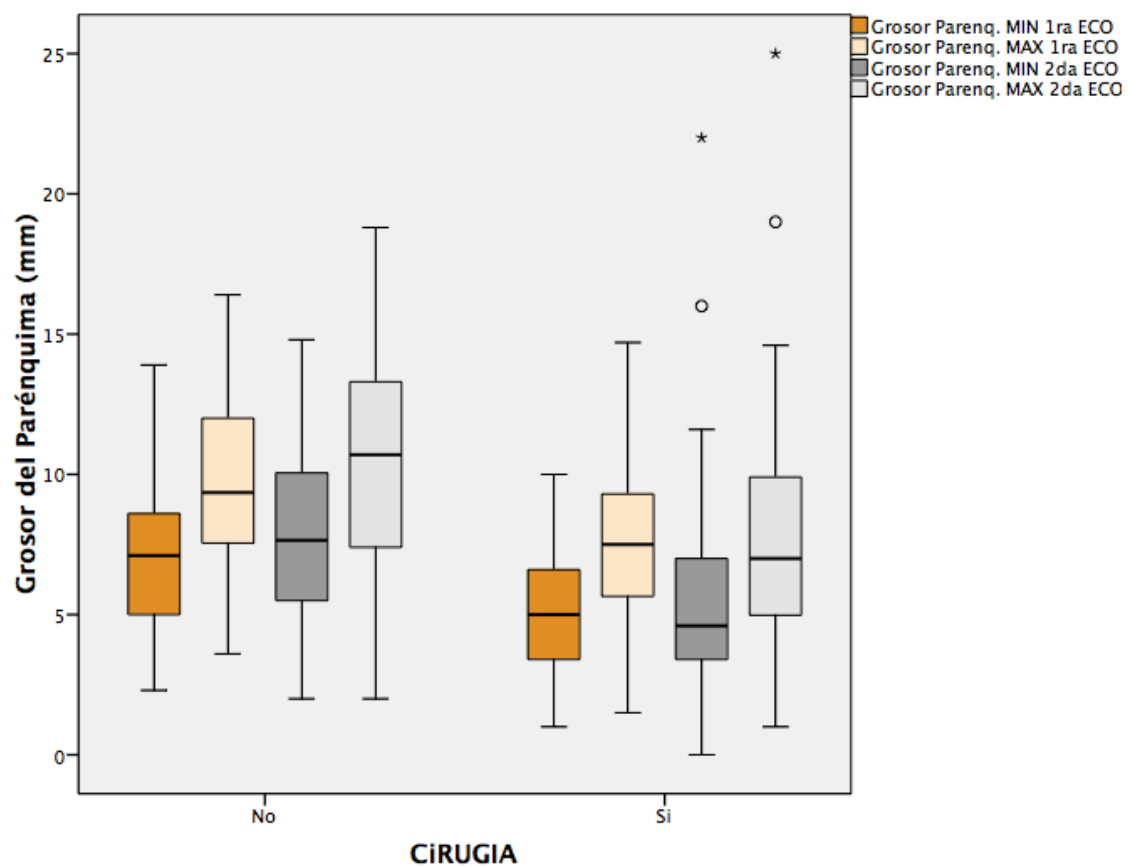


**Grafico 13:** Comparación del DAPPR en las diferentes ecografías entre las UR operadas y las que no.

Se evidenció que un TR grande para la edad tanto en la primera como segunda ecografía se asocian al evento cirugía 3,36 veces en comparación con TR normal (OR 3,36 IC 1,99-5,77 p valor asociado <0,001) y 2,15 veces (OR 2,15 IC 1,37-3,39 p valor asociado p 0,001) en cada ecografía respectivamente.

La presencia de uréteres o cálices dilatados de la UR en ambas ecografías son factores de riesgo para cirugía (ver tabla 10). A destacar que en la primera ecografía las UR que mostraron los cálices periféricos dilatados, mostraban un riesgo 5,42 veces mayor de cirugía que los que no (OR 5,42 IC 2,87-10,8 p valor asociado inferior a 0,001), y en el caso de la segunda ecografía tuvieron 5,15 veces mas probabilidades de cirugía que las unidades renales que no mostraron dilatación de cálices (OR 5,15 RIQ 2,83-9,86 p valor asociado < 0,001).

Al analizar los hallazgos del parénquima renal encontramos que en ambas ecografías la presencia de una ecogenicidad alterada, diferencia cortico medular disminuida, y la disminución del grosor del parénquima, especialmente si es completa, aumentan el riesgo de cirugía, siendo en la primera ecografía la mas llamativa en la disminución de la diferencia corticomedular del parénquima (OR 4,17 IC 2,48-7,21 p valor asociado < 0,001) y en la segunda la disminución completa del parénquima evidenciando el riesgo de cirugía aumentado a 6,99 veces (OR 6,99 RIQ 3,95-12,7 p valor asociado < 0,001) ( ver tabla 10). Incluso en la comparación de medianas de las mediciones de grosores máximo y mínimo del parénquima se evidencian diferencias estadísticamente significativas encontrando una probabilidad mayor de no acabar en cirugía las UR con mayor grosor de parénquima renal. (ver tabla 10 y grafico 14).



**Grafico 14:** Comparación de medidas de grosor del parénquima renal en las diferentes ecografías entre las UR operadas y las que no.

**Tabla. 10: Variables Relativas a las Ecografía postnatales según cirugía.**

	Cirugía							
	1ª Ecografía				2ª Ecografía			
	No	Si	OR	p.ratio	No	Si	OR	p.ratio
	<i>N=221</i>	<i>N=215</i>			<i>N=232</i>	<i>N=201</i>		
<b>TR</b>	49,60 [45,00;55,00]	53,50 [47,20;60,00]	1,06 [1,03;1,08]	<0,001	56,60 [52,00;61,00]	59,90 [52,90;68,00]	1,04 [1,02;1,07]	<0,001
<b>Grado TR:</b>								
Normal	129 (63,24%)	75 (36,76%)	Ref.	Ref.	135 (63,98%)	76 (36,02%)	Ref.	Ref.
Pequeño	3 (50,00%)	3 (50,00%)	1,72 [0,29;10,2]	0,535	5 (38,46%)	8 (61,54%)	2,80 [0,88;9,81]	0,080
Grande	29 (33,72%)	57 (66,28%)	3,36 [1,99;5,77]	<0,001	56 (45,16%)	68 (54,84%)	2,15 [1,37;3,39]	0,001
<b>Diferencia TR :</b>	5,50 [2,30;10,00]	8,00 [3,60;13,00]	1,04 [1,01;1,08]	0,011	5,00 [3,00;10,00]	10,00 [5,00;16,60]	1,08 [1,04;1,11]	<0,001
<b>Grado Diferencia TR:</b>								
No	30 (55,56%)	24 (44,44%)	Ref.	Ref.	41 (69,49%)	18 (30,51%)	Ref.	Ref.
Si	127 (54,51%)	106 (45,49%)	1,04 [0,57;1,91]	0,893	149 (54,38%)	125 (45,62%)	1,90 [1,05;3,55]	0,033
<b>DAPPR:</b>	11,00 [7,00;14,50]	16,00 [10,35;21,50]	1,11 [1,08;1,14]	<0,001	11,00 [7,72;16,05]	18,00 [12,00;25,00]	1,10 [1,07;1,13]	<0,001
<b>DU:</b>								
No	160 (58,82%)	112 (41,18%)	Ref.	Ref.	164 (63,32%)	95 (36,68%)	Ref.	Ref.
Si	58 (37,42%)	97 (62,58%)	2,38 [1,59;3,59]	<0,001	67 (38,95%)	105 (61,05%)	2,70 [1,82;4,03]	<0,001
<b>Grado DC:</b>								
No	43 (74,14%)	15 (25,86%)	Ref.	Ref.	55 (77,46%)	16 (22,54%)	Ref.	Ref.
Centrales	102 (66,67%)	51 (33,33%)	1,42 [0,73;2,88]	0,302	86 (63,24%)	50 (36,76%)	1,98 [1,04;3,93]	0,037
Periféricos	72 (34,29%)	138 (65,71%)	5,42 [2,87;10,8]	<0,001	89 (39,73%)	135 (60,27%)	5,15 [2,83;9,86]	<0,001
<b>DC:</b>								
No	43 (74,14%)	15 (25,86%)	Ref.	Ref.	55 (77,46%)	16 (22,54%)	Ref.	Ref.
Si	174 (47,93%)	189 (52,07%)	3,09 [1,69;5,95]	<0,001	175 (48,61%)	185 (51,39%)	3,60 [2,03;6,73]	<0,001
<b>Ecogenicidad:</b>								
Conservada	182 (60,47%)	119 (39,53%)	Ref.	Ref.	184 (64,11%)	103 (35,89%)	Ref.	Ref.
Alterada	18 (26,87%)	49 (73,13%)	4,13 [2,33;7,62]	<0,001	30 (30,93%)	67 (69,07%)	3,96 [2,44;6,58]	<0,001
<b>Diferencia CM:</b>								
Conservada	164 (61,19%)	104 (38,81%)	Ref.	Ref.	184 (65,02%)	99 (34,98%)	Ref.	Ref.
Disminuida	24 (27,27%)	64 (72,73%)	4,17 [2,48;7,21]	<0,001	42 (33,33%)	84 (66,67%)	3,70 [2,38;5,81]	<0,001
<b>TP:</b>								
Normal	155 (62,25%)	94 (37,75%)	Ref.	Ref.	169 (69,83%)	73 (30,17%)	Ref.	Ref.
Disminuido	48 (32,88%)	98 (67,12%)	3,35 [2,19;5,19]	<0,001	62 (33,88%)	121 (66,12%)	4,49 [2,99;6,82]	<0,001
<b>Disminución Parenq:</b>								
No	134 (62,33%)	81 (37,67%)	Ref.	Ref.	93 (78,81%)	25 (21,19%)	Ref.	Ref.
Segmentaria	37 (47,44%)	41 (52,56%)	1,83 [1,08;3,10]	0,024	46 (52,27%)	42 (47,73%)	3,37 [1,84;6,27]	<0,001
Completa	15 (30,61%)	34 (69,39%)	3,71 [1,93;7,45]	<0,001	41 (34,45%)	78 (65,55%)	6,99 [3,95;12,7]	<0,001
<b>Grosor Pmax:</b>	9,35 [7,57;12,00]	7,50 [5,65;9,30]	0,79 [0,72;0,87]	<0,001	10,70 [7,40;13,30]	7,00 [4,98;9,90]	0,82 [0,77;0,88]	<0,001
<b>Grosor Pmin:</b>	7,11 [5,00;8,60]	5,00 [3,40;6,60]	0,68 [0,60;0,78]	<0,001	7,65 [5,50;10,03]	4,60 [3,40;7,00]	0,74 [0,68;0,81]	<0,001
<b>Vejiga:</b>								
Normal	201 (55,37%)	162 (44,63%)	Ref.	Ref.	197 (60,62%)	128 (39,38%)	Ref.	Ref.
Hallazgos Patológicos	13 (21,67%)	47 (78,33%)	4,43 [2,38;8,84]	<0,001	10 (19,61%)	41 (80,39%)	6,21 [3,11;13,6]	<0,001

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. TR: tamaño renal, DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, DU: dilatación ureteral, DC: dilatación calicial, Eco: ecografía, CM: cortico medular, TP: tamaño parénquima, Parenq: parénquima, Pmax: parénquima máxima, Pmin: parénquima mínimo.

Los hallazgos ecográficos en vejiga analizadas por UR muestran que hallazgos patológicos tienen 4,43 veces más riesgo de cirugía que los que tuvieron resultado normales (OR 4,43 IC 2,38-8,84 p valor asociado < 0,001) en la primera ecografía y 6,21 veces en la segunda ecografía (OR 6,21 IC 3,11- 6,21 p valor asociado <0,001) (ver tabla 10).

Al analizar los ratios y clasificaciones ecográficas sobre las UR con DTU observamos que por cada unidad que aumenta el ratio DAPPR/GP la probabilidad de cirugía aumenta en un 84% (OR 1,84 IC 1,46-2,32 p valor asociado <0,001) en la primera ecografía y un 49% (OR 1,49 IC 1,30-1,70 p valor asociado <0,001) en la segunda ecografía, en el caso del ratio APR/AHN se evidencia que por cada unidad que aumenta el ratio disminuye un 29% (OR 0,71 IC 0,61-0,82 p valor asociado <0,001) y un 22% (OR 0,78 IC 0,70-0,86 p valor asociado 0,001) respectivamente la probabilidad de cirugía (ver tabla 11).

Solo en el caso de la primera ecografía se encontró que las UR con percentil del área del parénquima superior a p97 mostraron 8,17 veces más riesgo que las que tuvieron un percentil normal (p3-p97) (OR 8,17 IC 1,38-211 p valor asociado 0,018) (ver tabla 11).

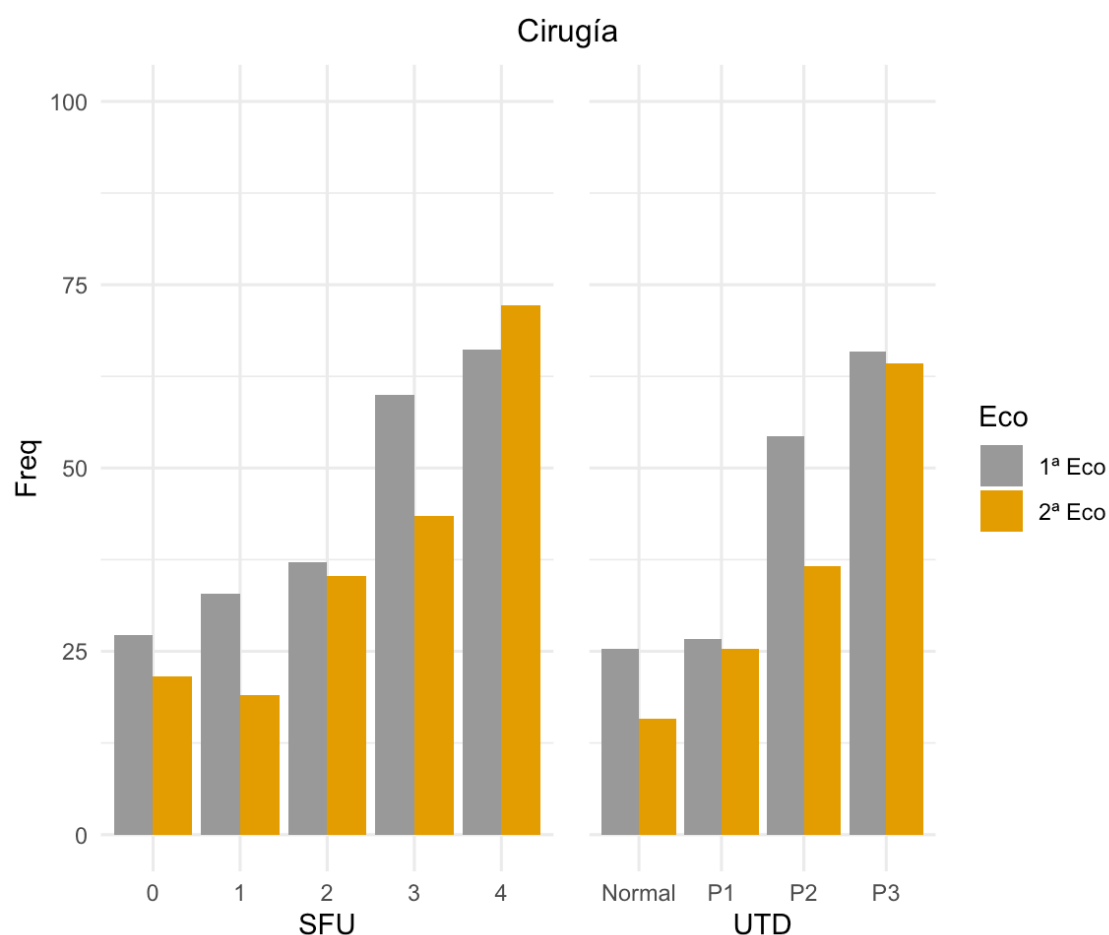
En cuanto al análisis de las clasificación SFU y UTD, los pacientes con clasificación 3 y 4 de SFU en ambas ecografías presentan mayor probabilidad de cirugía 3,92 y 5,10 veces que las UR con clasificación 0 (OR 5,10 IC 2,25-12,6 p valor asociado < 0,001) en la primera ecografía y 2,74 veces (OR 2,74 IC 1,16-7,08) o 9,16 (OR 9,16 IC 4,02-23,2) en la segunda ecografía respectivamente (ver grafico 15).

En cuanto a la clasificación UTD, los pacientes con clasificación P3 en la primera ecografía mostraron 5,62 veces más riesgo de cirugía que los pacientes con clasificación normal (OR 5,62 IC 3,05-10,8 p valor asociado < 0,001), y 9,35 veces (OR 9,35 IC 4,69-20,5 p valor asociado < 0,001) para la UTD P3 en la segunda ecografía (ver tabla 11 y grafico 15).

**Tabla. 11: Variables Relativas a Ecografía según cirugía.**

	CIRUGIA							
	1ra Ecografía				2da Ecografía			
	No	Si	OR	p.ratio	No	Si	OR	p.ratio
	N=221	N=215			N=232	N=201		
<b>DAPPR/GP</b>	1,00 [0,64;1,97]	2,21 [1,19;3,39]	1,84 [1,46;2,32]	<0,001	1,02 [0,58;2,13]	2,73 [1,43;4,51]	1,49 [1,30;1,70]	<0,001
<b>APR</b>	7,52 [6,49;8,88]	7,31 [6,30;8,65]	0,99 [0,86;1,13]	0,845	8,81 [7,55;10,35]	7,97 [6,62;9,71]	0,94 [0,86;1,03]	0,203
<b>Perc. APR</b>								
P3-P97	108 (56,84%)	82 (43,16%)	Ref.	Ref.	139 (59,91%)	93 (40,09%)	Ref.	Ref.
< P3	13 (52,00%)	12 (48,00%)	1,22 [0,52;2,84]	0,651	20 (44,44%)	25 (55,56%)	1,86 [0,98;3,59]	0,059
>P97	1 (12,50%)	7 (87,50%)	8,17 [1,38;211]	0,018	11 (57,89%)	8 (42,11%)	1,09 [0,40;2,83]	0,858
<b>Área HN</b>	2,36 [1,27;3,58]	4,73 [2,54;8,13]	1,37 [1,22;1,53]	<0,001	2,46 [1,47;4,94]	5,92 [3,19;9,93]	1,23 [1,14;1,31]	<0,001
<b>APR/AHN</b>	3,38 [2,03;6,04]	1,74 [0,92;2,96]	0,71 [0,61;0,82]	<0,001	3,55 [1,79;6,48]	1,36 [0,82;2,73]	0,78 [0,70;0,86]	<0,001
<b>SFU</b>								
0	24 (72,73%)	9 (27,27%)	Ref.	Ref.	29 (78,38%)	8 (21,62%)	Ref.	Ref.
1	55 (67,07%)	27 (32,93%)	1,30 [0,54;3,33]	0,569	51 (80,95%)	12 (19,05%)	0,85 [0,31;2,43]	0,756
2	61 (62,89%)	36 (37,11%)	1,56 [0,66;3,91]	0,315	57 (64,77%)	31 (35,23%)	1,94 [0,81;5,07]	0,138
3	32 (40,00%)	48 (60,00%)	3,92 [1,65;10,0]	0,002	52 (56,52%)	40 (43,48%)	2,74 [1,16;7,08]	0,020
4	43 (33,86%)	84 (66,14%)	5,10 [2,24;12,6]	<0,001	42 (27,81%)	109 (72,19%)	9,16 [4,02;23,2]	<0,001
<b>UTD</b>								
Normal	50 (74,63%)	17 (25,37%)	Ref.	Ref.	53 (84,13%)	10 (15,87%)	Ref.	Ref.
P1	66 (73,33%)	24 (26,67%)	1,07 [0,52;2,23]	0,861	53 (74,65%)	18 (25,35%)	1,78 [0,76;4,39]	0,187
P2	32 (45,71%)	38 (54,29%)	3,45 [1,69;7,27]	0,001	38 (63,33%)	22 (36,67%)	3,02 [1,30;7,43]	0,010
P3	63 (34,05%)	122 (65,95%)	5,62 [3,05;10,8]	<0,001	84 (35,74%)	151 (64,26%)	9,35 [4,69;20,5]	<0,001

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, GP: grosor parénquima, APR: área parénquima renal, Perc.:percentil, HN: hidronefrosis, AHN: área hidronefrosis.



**Grafico 15:** Proporción de UR operadas según la clasificación SFU y la clasificación UTD en cada ecografía.

En el caso de las variables asociadas a la prevención y diagnóstico de infecciones de orina se destaca la asociación estadística significativa de las variables profilaxis e ITU con el evento cirugía. Las UR asociados a pacientes que recibieron profilaxis tuvieron una probabilidad 2,95 veces mayor de cirugía que los que no (OR 2,95 IC 2,04-4,30 p valor asociado inferior a 0,001). Los pacientes que tuvieron ITU presentaron 5,26 veces mas probabilidades de cirugía que los que no (OR 5,26 IC 3,58-7,81 p valor inferior a 0,0001) (ver tabla 12).



**Tabla. 12: Variables ITU según Cirugía.**

	No N=254	Si N=235	OR	p.ratio
<b>Profilaxis:</b>				
No	180 (62,94%)	106 (37,06%)	Ref.	Ref.
Si	74 (36,45%)	129 (63,55%)	2,95 [2,04;4,30]	<0,001
<b>Duración Prof. (mes)</b>	12,00 (102)	12,00 [6,00;16,00]	1,02 [0,98;1,05]	0,345
<b>ITU:</b>				
No	165 (73,01%)	61 (26,99%)	Ref.	Ref.
Si	89 (33,84%)	174 (66,16%)	5,26 [3,58;7,81]	0,000
<b>ITU mes:</b>				
No	74 (35,75%)	133 (64,25%)	Ref.	Ref.
Si	15 (26,79%)	41 (73,21%)	1,51 [0,80;3,00]	0,212
<b>ITU Pre Cirug.:</b>				
No	165 (58,72%)	116 (41,28%)	Ref.	Ref.
Si	89 (42,79%)	119 (57,21%)	1,90 [1,32;2,74]	0,001
<b>N ITU Pre Cirug.</b>	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [0,00;1,00]	0,60 [0,49;0,74]	<0,001

\* Se aporta Odds Ratio, n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. Prof.: profilaxis, ITU: infección del tracto urinario, Cirug: cirugía.

Con respecto al análisis de otras variables se observa asociación estadísticamente significativa para cirugía con las variables duplicidad, presencia de patología nefrourológica, valores de creatinina tanto en general como ajustados por edad, el valor del filtrado glomerular ajustado por edad y el resultado de la primera función renal (ver tabla 13).

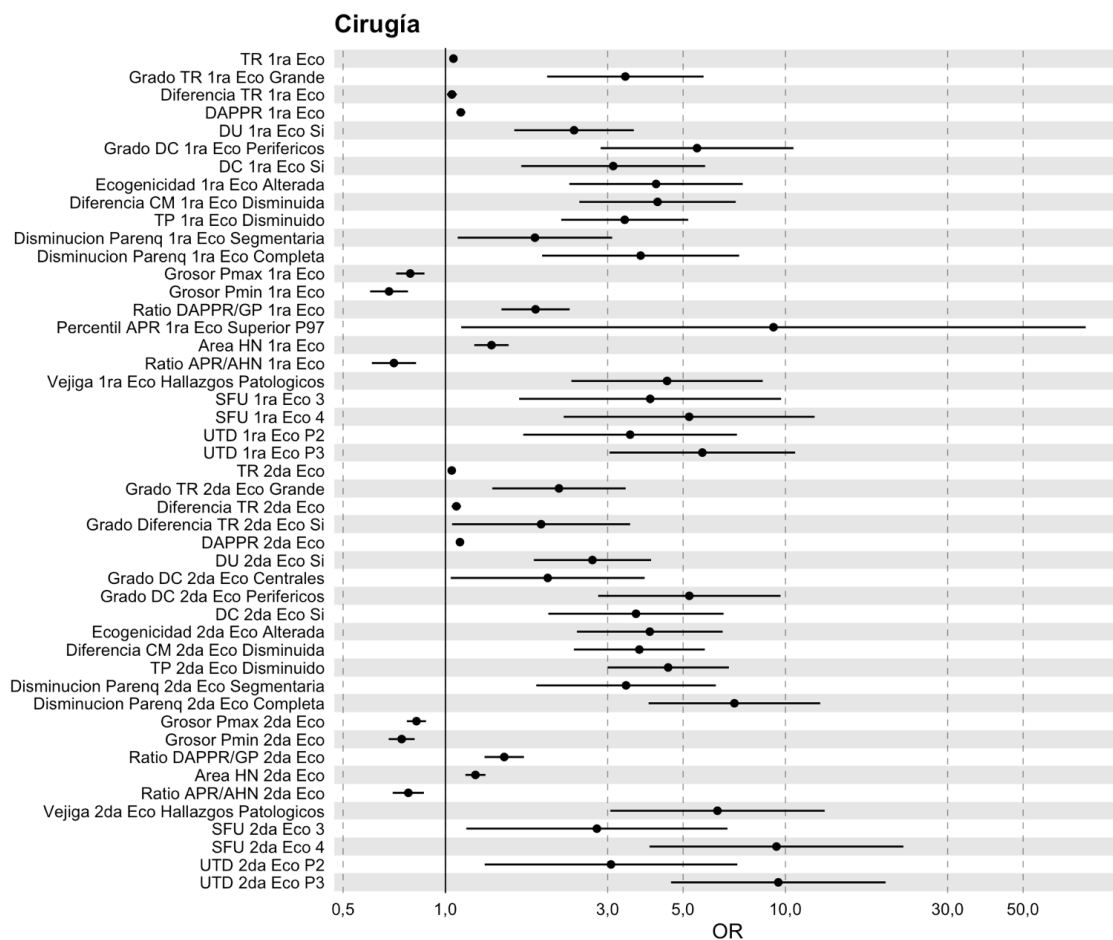
Se evidencia que los pacientes asociados a unidades renales con duplicidad tuvieron 3,24 veces mas posibilidades de tener evento cirugía que los que no (OR 3,24 IC 1,77-6,24 p valor inferior a 0,001) En el caso de la creatinina el aumento de un 1 mg/dl supone un aumento de 4,45 veces la probabilidad de tener cirugía (OR 4,45 IC 1,24-16 p valor asociado 0,022).

**Tabla. 13: Otras variables del estudio según Cirugía.**

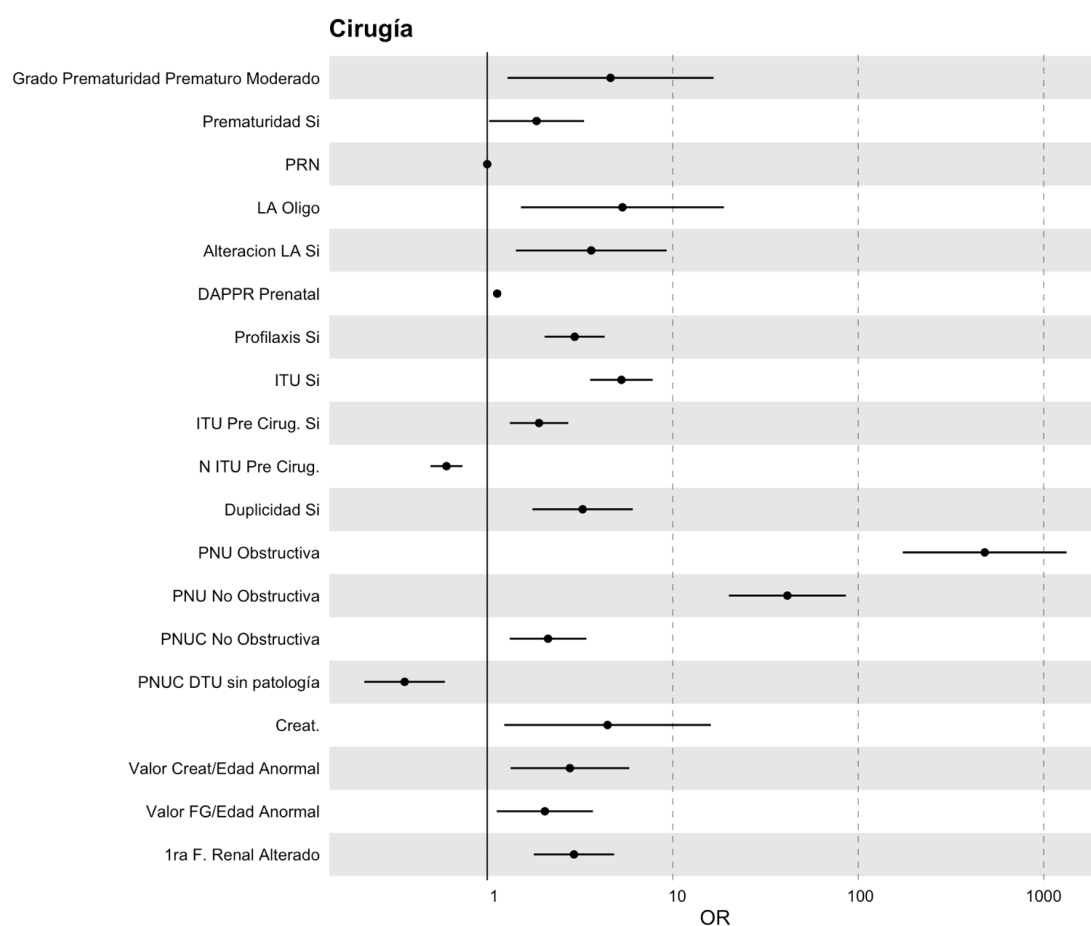
	No	Si	OR	p.ratio
	N=254	N=235		
<b>% Mejora DAPPR</b>	-12,50 [-54,09;20,00]	-13,64 [-53,14;8,30]	1,00 [1,00;1,00]	0,740
<b>Grado Mejora DAPPR:</b>				
Sin Cambio	15 (48,39%)	16 (51,61%)	Ref.	Ref.
Empeora	115 (50,66%)	112 (49,34%)	0,91 [0,42;1,96]	0,816
Mejor	76 (56,30%)	59 (43,70%)	0,73 [0,33;1,61]	0,433
<b>Duplicidad:</b>				
No	239 (55,07%)	195 (44,93%)	Ref.	Ref.
Si	15 (27,27%)	40 (72,73%)	3,24 [1,77;6,24]	<0,001
<b>PNU:</b>				
DTU no patol.	213 (95,09%)	11 (4,91%)	Ref.	Ref.
Obstructiva	6 (3,87%)	149 (96,13%)	445 [174;1325]	0,000
No Obstructiva	35 (31,82%)	75 (68,18%)	40,3 [20,2;87,9]	0,000
<b>PNUC:</b>				
No	100 (51,55%)	94 (48,45%)	Ref.	Ref.
Obstructiva	26 (44,07%)	33 (55,93%)	1,35 [0,75;2,44]	0,320
No Obstructiva	39 (33,33%)	78 (66,67%)	2,12 [1,32;3,44]	0,002
DTU no patol.	89 (74,79%)	30 (25,21%)	0,36 [0,22;0,59]	<0,001
<b>Creat.</b>	0,30 [0,23;0,41]	0,34 [0,26;0,50]	4,45 [1,24;16,0]	0,022
<b>Valor Creat/Edad:</b>				
Normal	95 (39,92%)	143 (60,08%)	Ref.	Ref.
Anormal	10 (19,23%)	42 (80,77%)	2,75 [1,36;6,08]	0,004
<b>FG</b>	82,60 [54,72;104,63]	73,57 [45,43;98,95]	0,99 [0,99;1,00]	0,107
<b>Valor FG/Edad:</b>				
Normal	87 (40,09%)	130 (59,91%)	Ref.	Ref.
Anormal	18 (24,66%)	55 (75,34%)	2,03 [1,13;3,78]	0,017
<b>1<sup>ra</sup> F. Renal:</b>				
Normal	177 (52,52%)	160 (47,48%)	Ref.	Ref.
Alterado	26 (27,37%)	69 (72,63%)	2,92 [1,79;4,89]	<0,001

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro antero posterior pelvis renal, PNU: patología nefrourológica, DTU: dilatación tracto urinario, PNUC: patología nefrourológica contralateral, creat.: creatinina, FG: filtrado glomerular F.: función.

En el grafico 16 y 17 se muestra un resumen de los factores de riesgo y protectores para el evento cirugía según la OR. En el grafico 15 las variables tomadas de los hallazgos ecográficos y en el grafico 16 el resto de variables.



**Grafico 16:** “Forest plot” del análisis del evento Cirugía. Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.



**Grafico 17:** “Forest plot” del análisis del evento Cirugía. Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA CIRUGÍA.

Para el análisis multivariante y la creación de modelo predictivo se incluyeron las variables con una odds ratio y con relación significativa para cirugía del análisis univariante. Excluimos las variables de la segunda ecografía en este análisis dado que tras la creación de diferentes modelos, se evidenció que al incluir estas variables no aportaban mayor exactitud, ni sensibilidad, ni especificidad. Se excluyó también la variable PNU y PNUC dado que estas variables identifican el diagnóstico lo cual alteraría en gran medida la indicación quirúrgica y por ende el modelo predictivo.

Tras el análisis multivariante las variables que quedaron incluidas en el modelo dado su fuerte relación con el evento cirugía son: Grado de Prematuridad, Grado de TR, DAPPR y Diferencia CM todas ellas de la primera ecografía, Duplicidad, ITU y primera función renal diferencial (ver tabla 14).

**Tabla 14. Modelo de regresión logística para la variable cirugía**

coef	Estimate	expB	IC	Error. standard	z.value	p.value
<b>(Intercept)</b>	-2,965	0,052	0,028-0,096	0,319	-9,290	0,000
<b>Grado Prematuridad:</b> Prematuro Moderado	2,157	8,645	1,9-39,352	0,773	2,790	0,005
<b>Grado TR 1ra Eco:</b> Grande	0,655	1,925	1,115-3,322	0,279	2,350	0,019
<b>DAPPR 1ra Eco</b>	0,075	1,078	1,041-1,117	0,018	4,207	0,000
<b>Diferencia CM 1ra Eco:</b> Disminuida	0,535	1,707	1,038-2,807	0,254	2,107	0,035
<b>Duplicidad:</b> Si	1,126	3,083	1,487-6,395	0,372	3,027	0,002
<b>ITU:</b> Si	1,863	6,443	4,055-10,236	0,236	7,887	0,000
<b>1ra F. Renal:</b> Alterado	0,904	2,469	1,412-4,317	0,285	3,171	0,002

TR: tamaño renal, ECO: ecografía, DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal, CM: cortico medular, ITU: infección de tracto urinario, F: Función.

En la tabla 14 se puede observar que ser prematuro moderado (de 32<sup>+0</sup> a 33<sup>+6</sup> semanas), tener duplicidad, una ITU o la función diferencial renal alterada en el primer renograma diurético o gammagrafía renal aumenta la probabilidad del evento cirugía. Así mismo las UR grandes para la edad, y la disminución de la diferencia cortico-medular aumentan 1,9 y 1,7 veces más la probabilidad de cirugía. El DAPPR explica el evento cirugía (significación menor de 0,05), y a mayor DAPPR mayor probabilidad que ocurra cirugía sobre la posibilidad que no ocurra.

En la tabla 15 se presenta la validación del modelo elegido anteriormente mediante una matriz de confusión para quedarnos con un “subset” definitivo de variables a la hora de predecir el evento cirugía.

**Tabla 15. Matriz de Confusión - Validación del modelo de regresión logística en la predicción de la variable Cirugía**

	Referencia	
	No	Si
Predicción		
No	60	17
Si	16	53

**Tabla 16. Estadísticos de la predicción de la variable Cirugía a partir del modelo de regresión logística seleccionado.**

Accuracy	Kappa	AccuracyLower	AccuracyUpper	AccuracyNull	Accuracy PValue	McNemar PValue
0,774	0,547	0,697	0,839	0,521	0	1

**Tabla 17. Estadísticos de la predicción de la variable Cirugía a partir del modelo de regresión logística seleccionado.**

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Exhaustividad	F1	Prevalence
0,757	0,789	0,768	0,779	0,768	0,757	0,763	0,479

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Como se puede ver en la tabla 16 y 17 nuestro modelo tiene una exactitud total del 77,4%, es decir que acierta en predecir cirugía 77,4 veces de 100. Con una sensibilidad del 75,7% y especificidad del 78,9%. Hemos utilizado también otras métricas para valorar la calidad de nuestro modelo, como son la precisión, exhaustividad y valor-F, las cuales nos indican que nuestro modelo pronostica correctamente el 76,8% de las UR con DTU prenatal que requieran cirugía e identifica correctamente para cirugía al 75,7 % de UR con DTU prenatal que realmente han sido operados, siendo el rendimiento combinado de la precisión y la exhaustividad del 0,763.

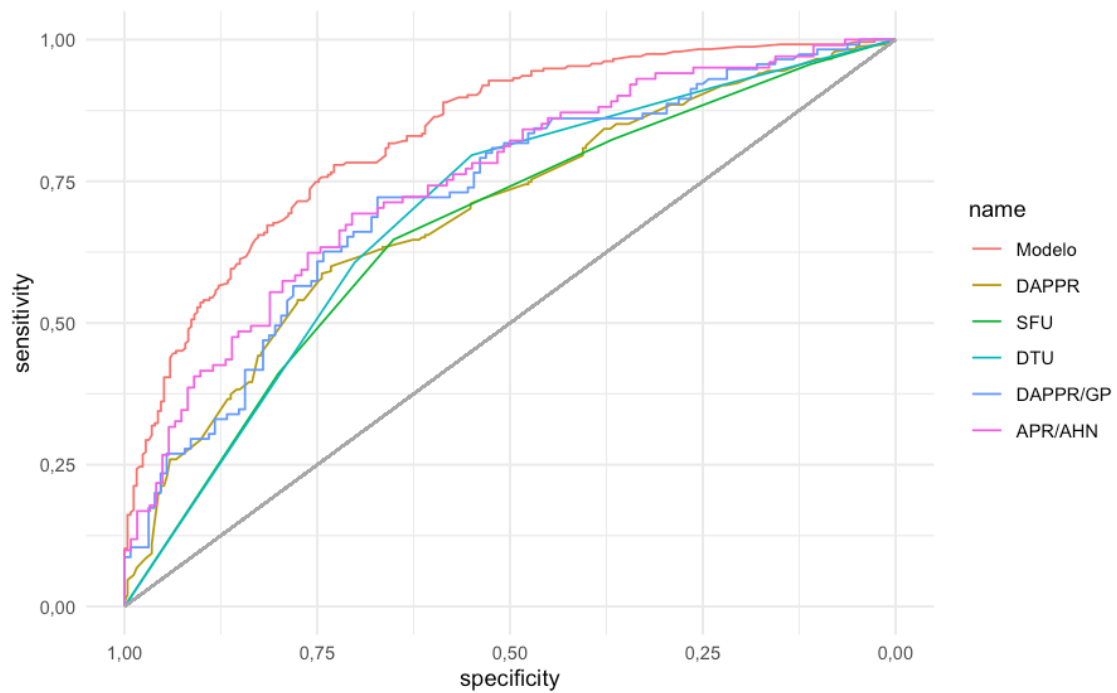
Tras encontrar y comprobar sobre nuestra muestra que tenemos un modelo con una buena calidad que predice el evento cirugía dentro de unos parámetros aceptables decidimos compararlo con parámetros clásicamente utilizados en nuestro medio y en la literatura para predecir evolución de las DTU de diagnóstico prenatal como son el DAPPR, la clasificación SFU, la clasificación UTD, y algunos ratios como el DAPPR/GP o el APR/AHN

Para que los parámetros sean comparables, todos los datos utilizados son los medidos en la primera ecografía postnatal de nuestra serie. Utilizamos curvas ROC y el área bajo la curva AUC para la comparación. Encontramos que nuestro modelo tiene una AUC de 0,830 (IC 0,795-0,866) lo cual nos indica que además de ser un buen modelo es superior a los otros, a pesar de ello todos estos son parámetros que se pueden utilizar para predecir el evento cirugía y además evidenciamos que los ratios ecográficos utilizados son superiores a las clasificaciones SFU y UTD. (ver tabla 18 y gráfico 18).

**Tabla 18. Comparación de nuestro modelo con otros parámetros para la predicción del evento Cirugía.**

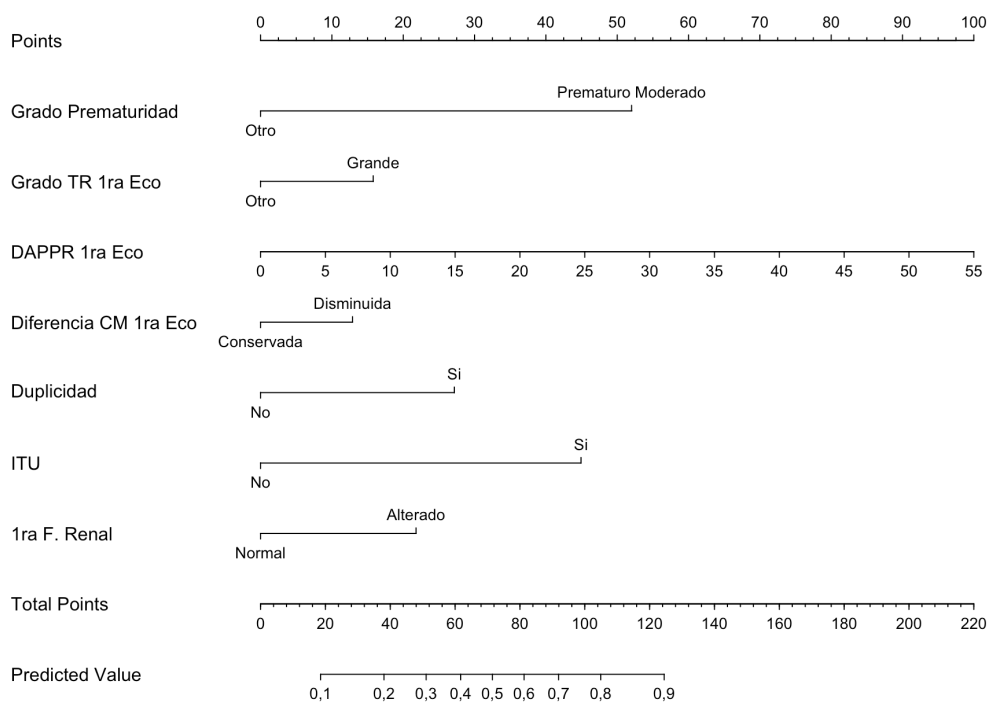
Predictor	AUC	IC
<b>Modelo</b>	0,830	0,795-0,866
<b>DAPPR</b>	0,693	0,646-0,74
<b>Clasificación SFU</b>	0,665	0,615-0,716
<b>Clasificación DTU</b>	0,692	0,643-0,74
<b>Ratio DAPPR/GP</b>	0,722	0,658-0,786
<b>Ratio APR/AHN</b>	0,749	0,685-0,813

AUC: área debajo de la curva, DAPPR: diámetro antero posterior de la pelvis renal, SFU: Society for Fetal Urology. UTD: Urinary tract dilatation. GP: Grosor parénquima, APR: área parénquima renal, AHN: área hidronefrosis.



**Gráfico 18.** Curvas ROC comparando nuestro modelo con otros parametros para predecir el evento Cirugia.

Finalmente presentamos nuestro modelo en un nomograma (ver grafico 19). Y en una aplicación digital (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>).



**Gráfico 19.** Nomograma del modelo predictivo para el evento cirugía.



## ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA.

Al analizar la resolución espontanea se ve asociación estadística significativa con las variables PRN, alteración del liquido amniótico y contralateralidad. Las UR con afectación bilateral es decir que su UR contralateral esta diagnosticada de DTU prenatal, tienen un 65% mas de probabilidades de mostrar resolución espontanea que las afectas unilateralmente (OR 1,65 IC 1,11-2,47 p valor asociado 0,013). En el caso de UR asociadas a pacientes con alteración del LA se reduce la probabilidad de resolución espontanea en un 78% (OR 0,22 IC 0,03-0,77 p valor asociado 0,014) (ver tabla 19).

**Tabla. 19: Variables Generales según Resolución Espontanea**

	Resolución Espontanea			
	No N=350	Si N=139	OR	p.ratio
<b>Sexo:</b>				
Hombre	252 (71,19%)	102 (28,81%)	Ref.	Ref.
Mujer	98 (72,59%)	37 (27,41%)	0,93 [0,59;1,45]	0,764
<b>Grado Prematuridad:</b>				
Termino	308 (71,46%)	123 (28,54%)	Ref.	Ref.
Prematuro Moderado	12 (80,00%)	3 (20,00%)	0,65 [0,14;2,12]	0,502
Prematuro Leve	25 (67,57%)	12 (32,43%)	1,21 [0,57;2,45]	0,611
Pos termino	3 (75,00%)	1 (25,00%)	0,91 [0,03;7,91]	0,938
<b>Prematuridad:</b>				
No	311 (71,49%)	124 (28,51%)	Ref.	Ref.
Si	37 (71,15%)	15 (28,85%)	1,02 [0,53;1,90]	0,946
<b>PRN</b>	3200,00 [2900,00;3587,50]	3250,00 [2970,00;3690,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,048
<b>LA:</b>				
Normal	327 (70,47%)	137 (29,53%)	Ref.	Ref.
Oligo	17 (100,00%)	0 (0,00%)	.	.
Poli	6 (75,00%)	2 (25,00%)	.	.
<b>Alteración LA:</b>				
No	327 (70,47%)	137 (29,53%)	Ref.	Ref.
Si	23 (92,00%)	2 (8,00%)	0,22 [0,03;0,77]	0,014
<b>Contralateralidad:</b>				
Unilateral	195 (76,47%)	60 (23,53%)	Ref.	Ref.
Bilateral	155 (66,24%)	79 (33,76%)	1,65 [1,11;2,47]	0,013
<b>Lado:</b>				
Derecho	139 (67,48%)	67 (32,52%)	Ref.	Ref.
Izquierdo	211 (74,56%)	72 (25,44%)	0,71 [0,48;1,05]	0,089

\* Se aporta Odds Ratio, n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. PRN: peso recién nacido, LA: liquido amniótico.

Observamos también que al aumentar el DAPPR de la ecografía prenatal un milímetro la probabilidad de resolución espontánea se reduce un 21% (OR 0,79 IC 0,73-0,85 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 20).

**Tabla. 20: Variables Relativas a Ecografía Prenatal por Resolución Espontánea.**

	Resolución Espontánea			
	No <i>N</i> =190	Si <i>N</i> =98	OR	p.ratio
<b>DAPPR Prenatal</b>	14,00 [10,00;18,00]	9,00 [7,00;11,75]	0,79 [0,73;0,85]	<0,001

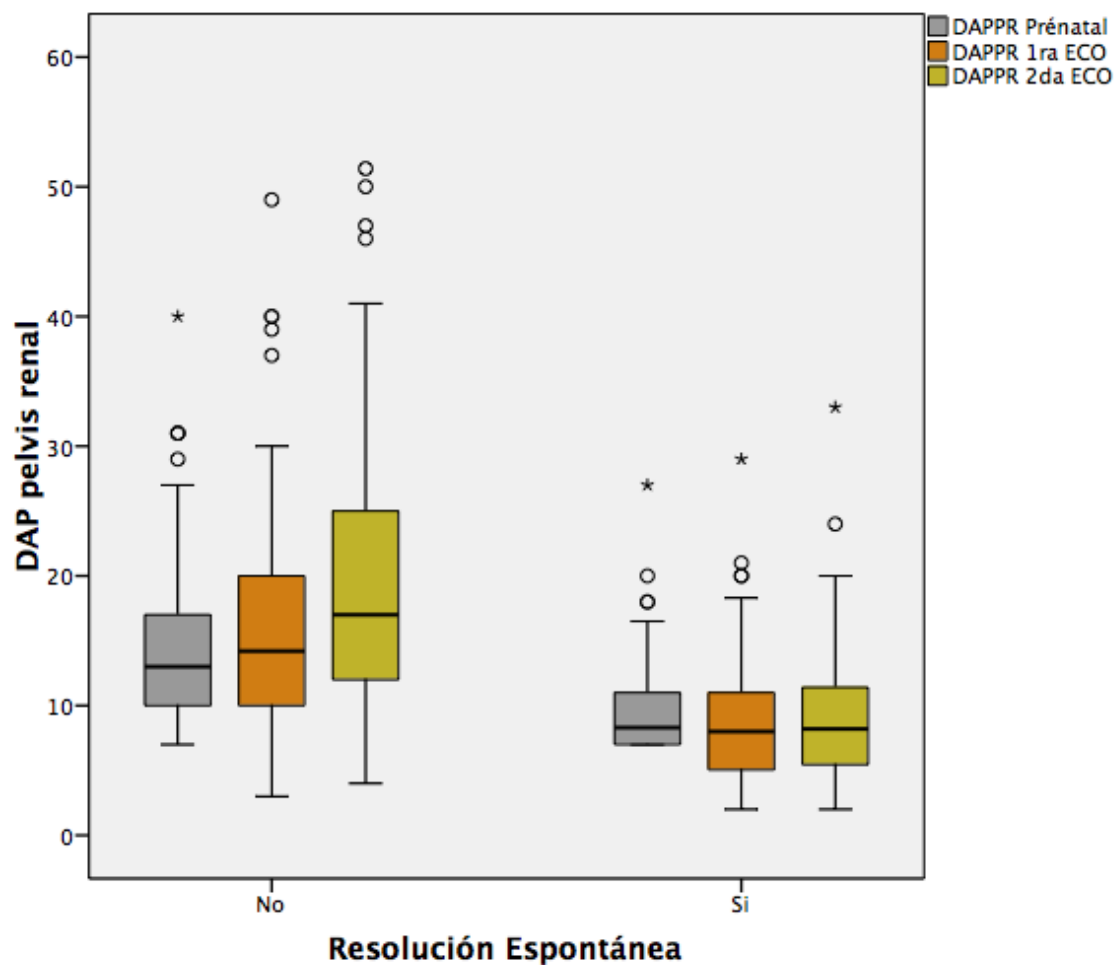
\* Se aporta Odds Ratio. n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal.

Cuando se evalúa la resolución espontánea en las ecografías postnatales se muestra relación estadística significativa con las variables tamaño renal, diferencias del tamaño renal con el contralateral, el DAPPR, la dilatación del uréter, la dilatación de los cálices, alteraciones en la vejiga, el parénquima su ecogenicidad su tamaño y su diferencia cortico medular en ambas ecografías (ver tabla 21).

En la 1<sup>ra</sup> ecografía se observa la diferencia de medianas del tamaño renal entre las unidades renales que mostraron resolución espontánea y las que no (49 mm vs 52 mm), siendo que por cada milímetro que aumenta el tamaño renal la probabilidad de resolución espontánea disminuye en un 4% (OR 0,96 IC 0,94-0,99 p valor asociado 0,010). Así mismo, la mediana de diferencia de tamaño renal con el contralateral de las unidades renales que tuvieron resolución espontánea y las que no (4,05 mm vs 7,40 mm), presentan diferencias estadísticamente significativas, y por cada milímetro que aumenta esta diferencia la probabilidad de resolución espontánea disminuye un 7% (OR 0,93 IC 0,89-0,97 p valor asociado inferior a 0,001). Hallazgos similares en la 2<sup>da</sup> ecografía una mediana de tamaño renal de UR con resolución espontánea menores a las que no se resolvieron (55,30 vs 59 mm OR 0,96 IC 0,94-0,98 p valor 0,001) y una presencia de menor diferencia de tamaño renal con el contralateral de las UR resueltas en comparación de las que no (4,25 vs 9 mm OR 0,92 IC 0,88-0,95 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 21).

En el análisis del DAPPR encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas entre resolución o no de las UR en ambas ecografías. En el grupo de las UR sin resolución espontánea de la 1<sup>ra</sup> ecografía la mediana es de 8,50 mm

(RIQ 5,30-11,50) en comparación del grupo de UR no resueltas 15,00 mm (RIQ 10,25-20) evidenciando que por cada mm que aumente el DAPPR la probabilidad de resolución espontánea disminuye un 17% (OR 0,83 IC 0,79-0,87 p valor asociado <0,001). En el caso de la 2<sup>da</sup> ecografía la probabilidad de resolución espontánea disminuye un 18% con el aumento de cada mm del DAPPR (OR 0,82 IC 0,79-0,86 p valor asociado <0,001), siendo las medianas del DAPPR en las unidades renales que mostraron resolución espontánea 9,00 mm (RIQ 5,83-12) y en las que no 17 mm (RIQ 12-23)(ver grafico 20 y tabla 21).

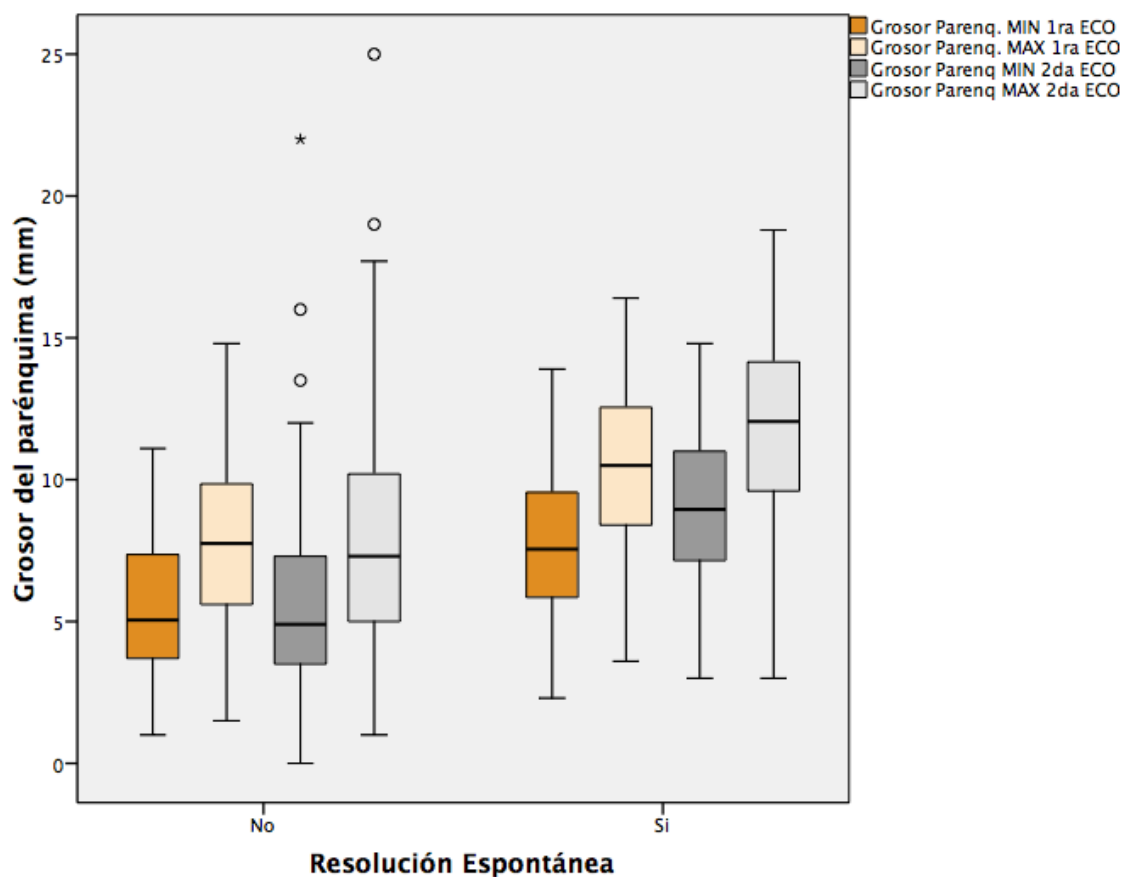


**Grafico 20:** Comparación del DAPPR en las diferentes ecografías entre las UR con resolución espontánea y las que no.

Observamos que la presencia de dilatación ureteral y de cálices especialmente si son periféricos disminuyen las posibilidades de resolución espontánea en un 67% y 89% respectivamente en la primera ecografía y en un 75% y 94% en el caso de la segunda ecografía. Así mismo, la presencia de hallazgos patológicos en la vejiga disminuyen la

posibilidad de resolución espontanea en un 63% (OR 0,37 IC 0,16- 0,78 p valor asociado 0,007) y en un 64% (OR 0,36 IC 0,15-0,75 P valor asociado 0,005) en cada ecografia respectivamente (ver tabla 21).

Otros resultados significativos se observan en todas las variables relativas al parénquima renal, siendo el mas importante en la primera ecografia el análisis de la ecogenicidad del parénquima, que en el caso de estar alterado presenta un 91% menos de probabilidades de mostrar resolución espontanea (OR 0,09 IC 0,02-0,24 p valor asociado inferior a 0,001). En la segunda ecografia la disminución del grosor del parénquima de forma completa presenta un 94% menos de posibilidades de resolución espontanea en comparación de los que tienen un grosor de parénquima normal (OR 0,06 IC 0,03-0,13 p valor asociado 0,000). Incluso si tomamos en cuenta las medidas del grosor máximo y mínimo del parénquima se evidencia que por cada milímetro que aumente el grosor las probabilidades de resolución espontanea aumentan 1,40 y 1,53 veces respectivamente en la 1<sup>ra</sup> ecografia y 1,37 y 1,48 veces respectivamente en la 2<sup>da</sup> ecografia postnatal (ver grafico 21 y tabla 21).



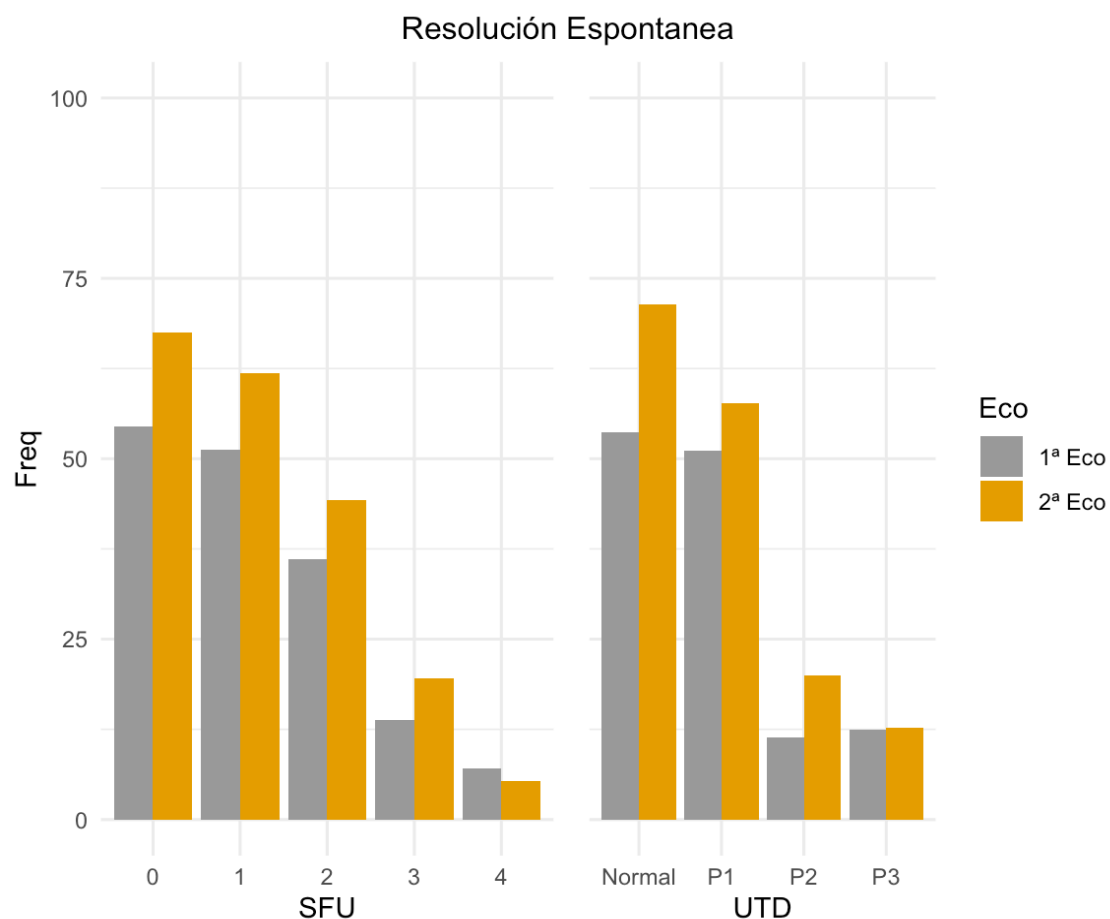
**Grafico 21:** Comparación de las mediciones de grosor del parénquima renal en las diferentes ecografías entre las UR con resolución espontanea y las que no.

**Tabla. 21: Variables Relativas a Ecografía Postnatales según Resolución Espontanea.**

	Resolución Espontanea							
	1 <sup>ra</sup> Ecografía				2 <sup>da</sup> Ecografía			
	No N=315	Si N=121	OR	p.ratio	No N=302	Si N=132	OR	p.ratio
TR	52,00 [46,75;60,00]	49,00 [45,00;54,50]	0,96 [0,94;0,99]	0,010	59,00 [52,85;65,30]	55,30 [52,00;59,00]	0,96 [0,94;0,98]	0,001
<b>Grado TR:</b>								
Normal	123 (60,29%)	81 (39,71%)	Ref.	Ref.	120 (56,87%)	91 (43,13%)	Ref.	Ref.
Pequeño	6 (100,00%)	0 (0,00%)	.	.	12 (92,31%)	1 (7,69%)	0,12 [0,01;0,66]	0,010
Grande	71 (82,56%)	15 (17,44%)	.	.	100 (80,65%)	24 (19,35%)	0,32 [0,19;0,53]	<0,001
<b>Diferencia TR :</b>	7,40 [3,60;13,00]	4,10 [2,00;9,40]	0,93 [0,89;0,97]	0,001	9,00 [3,95;15,07]	4,25 [2,15;9,72]	0,92 [0,88;0,95]	<0,001
<b>Grado Diferencia TR:</b>								
No	34 (62,96%)	20 (37,04%)	Ref.	Ref.	30 (50,85%)	29 (49,15%)	Ref.	Ref.
Si	160 (68,67%)	73 (31,33%)	0,77 [0,42;1,46]	0,423	191 (69,71%)	83 (30,29%)	0,45 [0,25;0,80]	0,007
<b>DAPPR:</b>	15,00 [10,25;20,00]	8,50 [5,30;11,50]	0,83 [0,79;0,87]	<0,001	17,00 [12,00;23,00]	9,00 [5,83;12,00]	0,82 [0,79;0,86]	<0,001
<b>DU:</b>								
No	177 (65,07%)	95 (34,93%)	Ref.	Ref.	153 (59,07%)	106 (40,93%)	Ref.	Ref.
Si	132 (85,16%)	23 (14,84%)	0,33 [0,19;0,54]	<0,001	147 (85,47%)	25 (14,53%)	0,25 [0,15;0,40]	<0,001
<b>Grado DC:</b>								
No	28 (48,28%)	30 (51,72%)	Ref.	Ref.	25 (35,21%)	46 (64,79%)	Ref.	Ref.
Centrales	85 (55,56%)	68 (44,44%)	0,75 [0,41;1,38]	0,350	75 (55,15%)	61 (44,85%)	0,44 [0,24;0,80]	0,007
Periféricos	189 (90,00%)	21 (10,00%)	0,11 [0,05;0,21]	<0,001	201 (89,73%)	23 (10,27%)	0,06 [0,03;0,12]	0,000
<b>DC:</b>								
No	28 (48,28%)	30 (51,72%)	Ref.	Ref.	25 (35,21%)	46 (64,79%)	Ref.	Ref.
Si	274 (75,48%)	89 (24,52%)	0,30 [0,17;0,54]	<0,001	276 (76,67%)	84 (23,33%)	0,17 [0,10;0,29]	<0,001
<b>Ecogenicidad:</b>								
Conservada	192 (63,79%)	109 (36,21%)	Ref.	Ref.	174 (60,63%)	113 (39,37%)	Ref.	Ref.
Alterada	64 (95,52%)	3 (4,48%)	0,09 [0,02;0,24]	<0,001	89 (91,75%)	8 (8,25%)	0,14 [0,06;0,29]	<0,001
<b>Diferencia CM:</b>								
Conservada	164 (61,19%)	104 (38,81%)	Ref.	Ref.	166 (58,66%)	117 (41,34%)	Ref.	Ref.
Disminuida	82 (93,18%)	6 (6,82%)	0,12 [0,04;0,26]	<0,001	116 (92,06%)	10 (7,94%)	0,12 [0,06;0,24]	<0,001
<b>TP:</b>								
Normal	151 (60,64%)	98 (39,36%)	Ref.	Ref.	128 (52,89%)	114 (47,11%)	Ref.	Ref.
Disminuido	133 (91,10%)	13 (8,90%)	0,15 [0,08;0,28]	<0,001	167 (91,26%)	16 (8,74%)	0,11 [0,06;0,19]	0,000
<b>Disminución Parenq:</b>								
No	126 (58,60%)	89 (41,40%)	Ref.	Ref.	47 (39,83%)	71 (60,17%)	Ref.	Ref.
Segmentaria	63 (80,77%)	15 (19,23%)	0,34 [0,18;0,62]	<0,001	64 (72,73%)	24 (27,27%)	0,25 [0,14;0,45]	<0,001
Completa	46 (93,88%)	3 (6,12%)	0,10 [0,02;0,28]	<0,001	109 (91,60%)	10 (8,40%)	0,06 [0,03;0,13]	0,000
<b>Grosor Pmax:</b>	7,70 [5,60;9,80]	10,55 [8,50;12,48]	1,40 [1,25;1,57]	<0,001	7,30 [5,00;10,12]	12,10 [9,70;14,10]	1,37 [1,27;1,49]	<0,001
<b>Grosor Pmin:</b>	5,00 [3,70;7,31]	7,57 [5,88;9,53]	1,53 [1,33;1,76]	<0,001	4,85 [3,50;7,23]	8,90 [7,20;11,00]	1,48 [1,34;1,64]	<0,001
<b>Vejiga:</b>								
Normal	256 (70,52%)	107 (29,48%)	Ref.	Ref.	212 (65,23%)	113 (34,77%)	Ref.	Ref.
Hallazgos Patológicos	52 (86,67%)	8 (13,33%)	0,37 [0,16;0,78]	0,007	43 (84,31%)	8 (15,69%)	0,36 [0,15;0,75]	0,005

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. TR: tamaño renal, DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, DU: dilatación ureteral, DC: dilatación calicil, Eco: ecografía, CM: cortico medular, TP: tamaño parénquima, Parenq: parénquima, Pmax: parénquima máxima, Pmin: parénquima mínimo

Entre las otras variables ecográficas analizadas encontramos que otros ratios tienen una asociación estadísticamente significativa al evento resolución espontánea. En el caso del ratio DAPPR/GP disminuye en un 66% la probabilidad de resolución espontánea por cada unidad que aumente (OR 0,34 IC 0,23-0,50 p valor asociado inferior a 0,001) y con el aumento de cada unidad del ratio APR/AHN la probabilidad de resolución espontánea aumenta 1,21 veces (OR 1,21 IC 1,10- 1,32 p valor asociado inferior a 0,001), hallazgos similares a los de la segunda ecografía, en la que además evidenciar un percentil del área del parénquima de la UR inferior a p3 para la edad, sexo y lado, disminuyendo en un 75% la probabilidad de resolución espontánea en comparación de parénquimas con percentiles normales (OR 0,25 IC 0,09-0,58 p valor asociado 0,001) (ver tabla 22).



**Grafico 22:** Proporción de UR con resolución espontánea según la clasificación SFU y UTD en cada ecografía.

En la primera ecografía los tipos de clasificación SFU de las unidades renales con resultado 3 y 4 muestran una reducción de las probabilidades de resolución espontánea

de un 86% y de un 93% respectivamente respecto a las unidades renales con clasificación 0. En el caso de la clasificación UTD las unidades renales con resultado P2 y P3 redujeron las probabilidades de resolución espontanea en un 89% y un 88% respectivamente respecto a la clasificación normal. En la segunda ecografía también se evidencia que la clasificación SFU 3, 4 y UTD P2, P3 de las unidades renales se asocian a una disminución de la probabilidad e resolución espontanea en comparación de las UR clasificadas SFU 0 o UTD normal (ver grafico 22 y tabla 22).

**Tabla. 22: Variables Relativas a Ecografía según Resolución Espontanea.**

	Resolución Espontanea							
	1ra Ecografía				2da Ecografía			
	No N=315	Si N=121	OR	p.ratio	No N=302	Si N=132	OR	p.ratio
<b>DAPPR/GP</b>	2,02 [1,13;2,91]	0,78 [0,55;1,33]	0,34 [0,23;0,50]	<0,001	2,47 [1,43;4,16]	0,68 [0,43;1,19]	0,32 [0,23;0,44]	<0,001
<b>APR</b>	7,32 [6,29;8,73]	7,60 [6,51;8,93]	1,06 [0,92;1,23]	0,428	8,10 [6,69;9,93]	9,10 [7,93;10,40]	1,09 [0,99;1,19]	0,070
<b>Perc. APR</b>								
P3-P97	124 (65,26%)	66 (34,74%)	Ref.	Ref.	143 (61,64%)	89 (38,36%)	Ref.	Ref.
< P3	20 (80,00%)	5 (20,00%)	0,48 [0,15;1,26]	0,144	39 (86,67%)	6 (13,33%)	0,25 [0,09;0,58]	0,001
>P97	7 (87,50%)	1 (12,50%)	0,30 [0,01;1,80]	0,215	13 (68,42%)	6 (31,58%)	0,75 [0,25;2,00]	0,578
<b>Área HN</b>	4,16 [2,40;7,04]	1,77 [1,11;2,58]	0,61 [0,51;0,74]	<0,001	5,30 [3,01;9,12]	1,91 [1,32;2,91]	0,64 [0,56;0,73]	<0,001
<b>APR/AHN</b>	1,84 [1,09;3,20]	3,97 [2,84;6,52]	1,21 [1,10;1,32]	<0,001	1,46 [0,88;2,86]	4,47 [3,19;7,06]	1,28 [1,17;1,40]	<0,001
<b>SFU</b>								
0	15 (45,45%)	18 (54,55%)	Ref.	Ref.	12 (32,43%)	25 (67,57%)	Ref.	Ref.
1	40 (48,78%)	42 (51,22%)	0,88 [0,38;1,98]	0,753	24 (38,10%)	39 (61,90%)	0,78 [0,32;1,84]	0,581
2	62 (63,92%)	35 (36,08%)	0,47 [0,21;1,06]	0,069	49 (55,68%)	39 (44,32%)	0,39 [0,17;0,86]	0,019
3	69 (86,25%)	11 (13,75%)	0,14 [0,05;0,34]	<0,001	74 (80,43%)	18 (19,57%)	0,12 [0,05;0,28]	<0,001
4	118 (92,91%)	9 (7,09%)	0,07 [0,02;0,17]	<0,001	143 (94,70%)	8 (5,30%)	0,03 [0,01;0,07]	<0,001
<b>UTD</b>								
Normal	31 (46,27%)	36 (53,73%)	Ref.	Ref.	18 (28,57%)	45 (71,43%)	Ref.	Ref.
P1	44 (48,89%)	46 (51,11%)	0,90 [0,48;1,70]	0,749	30 (42,25%)	41 (57,75%)	0,55 [0,26;1,13]	0,104
P2	62 (88,57%)	8 (11,43%)	0,11 [0,04;0,27]	<0,001	48 (80,00%)	12 (20,00%)	0,10 [0,04;0,23]	<0,001
P3	162 (87,57%)	23 (12,43%)	0,12 [0,06;0,24]	<0,001	205 (87,23%)	30 (12,77%)	0,06 [0,03;0,11]	0,000

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, GP: grosor parénquima, APR: área parénquima renal, Perc.:percentil, HN: hidronefrosis, AHN: área hidronefrosis.

En el caso de las variables asociadas a la prevención y diagnóstico de infecciones de orina se observa asociación estadística significativa de las variables profilaxis e infección del tracto urinario con el evento resolución espontanea. Los pacientes asociados a unidades renales que recibieron profilaxis tuvieron 69% menos de posibilidades de tener resolución espontanea que los que no la recibieron (OR 0,31 IC 0,20-0,49 p valor asociado inferior a 0,001). Los pacientes que tuvieron ITU presentaron un 75% menos de probabilidades de tener resolución espontanea que los que si (OR 0,25 IC 0,17-0,39 p valor inferior a 0,001) (ver tabla 23).

**Tabla. 23: Variables ITU según Resolución Espontanea**

	No <i>N=350</i>	Si <i>N=139</i>	OR	p.ratio
<b>Profilaxis:</b>				
No	179 (62,59%)	107 (37,41%)	Ref.	Ref.
Si	171 (84,24%)	32 (15,76%)	0,31 [0,20;0,49]	<0,001
<b>Duración Prof. (meses)</b>	12,00 [10,00;16,00]	12,00 [4,00;15,25]	0,95 [0,90;1,01]	0,115
<b>ITU:</b>				
No	129 (57,08%)	97 (42,92%)	Ref.	Ref.
Si	221 (84,03%)	42 (15,97%)	0,25 [0,17;0,39]	<0,001
<b>ITU mes:</b>				
No	171 (82,61%)	36 (17,39%)	Ref.	Ref.
Si	50 (89,29%)	6 (10,71%)	0,58 [0,21;1,38]	0,231
<b>ITU seguimiento</b>	2,00 [1,00;4,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,69 [0,53;0,90]	0,006

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. Prof.: profilaxis, ITU: infección del tracto urinario,

En el análisis de las otras variables encontramos que excepto el porcentaje de mejora del DAPPR entre las dos ecografías postnatales y el Filtrado Glomerular, todos los parámetros analizados muestran asociación estadística significativa con el evento resolución espontanea.



Cabe destacar que por cada unidad que aumenta la creatinina, la probabilidad de resolución espontánea disminuye un 93% (OR 0,07 IC 0,01-0,55 p valor asociado 0,011) y los que tuvieron la función renal inicial alterada redujeron la probabilidad de resolución espontánea en un 97% (OR 0,03 IC 0,00-0,14 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 24).

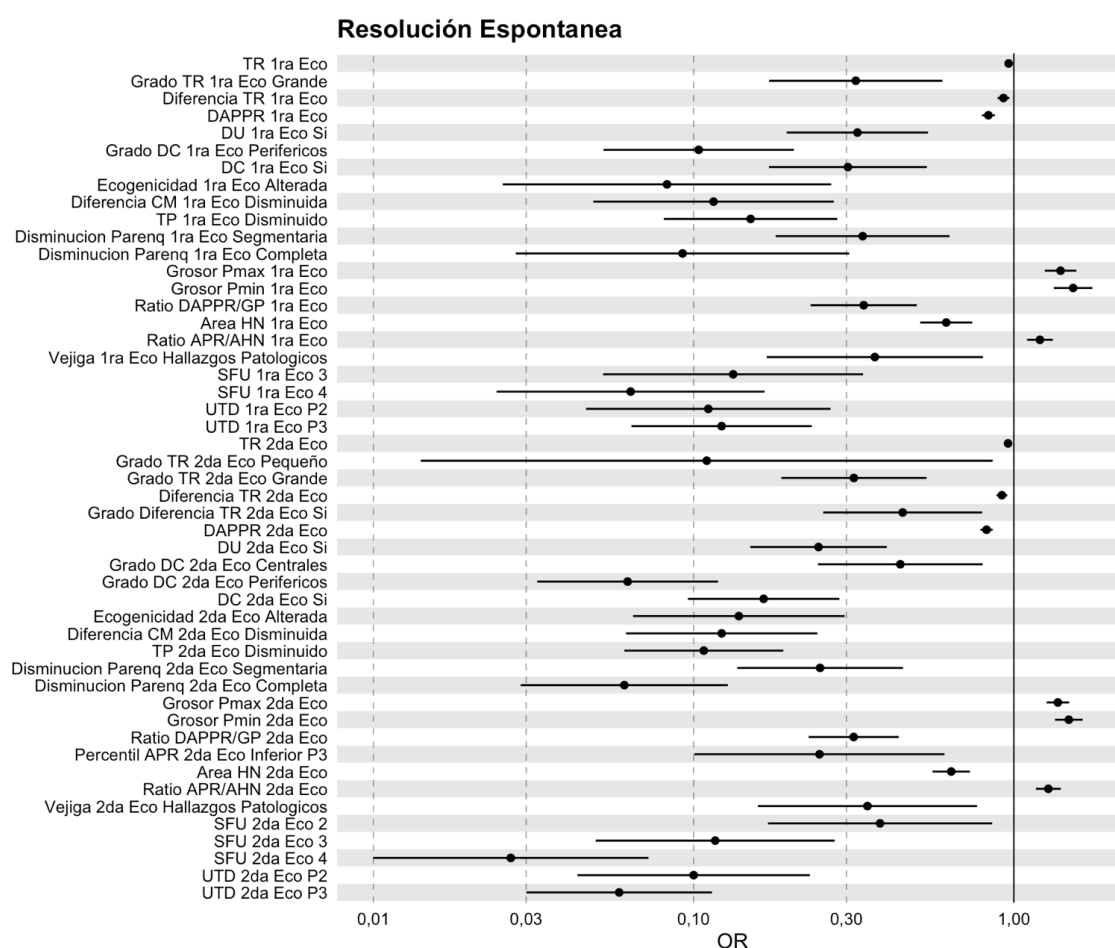
**Tabla. 24: Otras variables del estudio según Resolución Espontánea**

	No N=350	Si N=139	OR	p.ratio
<b>% Mejora DAPPR</b>	-15,38 [-54,94;9,55]	-8,75 [-51,56;25,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,412
<b>Grado Mejora DAPPR:</b>				
Sin Cambio	24 (7,42%)	7 (22,58%)	Ref.	Ref.
Empeora	165 (72,69%)	62 (27,31%)	1,27 [0,54;3,36]	0,598
Mejora	86 (63,70%)	49 (36,30%)	1,92 [0,80;5,19]	0,149
<b>Duplicidad:</b>				
No	302 (69,59%)	132 (30,41%)	Ref.	Ref.
Si	48 (87,27%)	7 (12,73%)	0,34 [0,14;0,73]	0,004
<b>PNU:</b>				
DTU no patol.	96 (42,86%)	128 (57,14%)	Ref.	Ref.
Obstruccion	153 (98,71%)	2 (1,29%)	0,01 [0,00;0,03]	0,000
No Obstruccion	101 (91,82%)	9 (8,18%)	0,07 [0,03;0,14]	0,000
<b>PNUC:</b>				
No	142 (73,20%)	52 (26,80%)	Ref.	Ref.
Obstruccion	39 (66,10%)	20 (33,90%)	1,40 [0,74;2,61]	0,297
No Obstruccion	102 (87,18%)	15 (12,82%)	0,41 [0,21;0,75]	0,003
DTU no patol.	67 (56,30%)	52 (43,70%)	2,11 [1,30;3,43]	0,002
<b>Creat.</b>	0,34 [0,26;0,50]	0,27 [0,23;0,40]	0,07 [0,01;0,55]	0,011
<b>Valor Creat/Edad:</b>				
Normal	181 (76,05%)	57 (23,95%)	Ref.	Ref.
Anormal	50 (96,15%)	2 (3,85%)	0,14 [0,02;0,46]	<0,001
<b>FG</b>	73,16 [47,34;99,03]	94,07	1,01 [1,00;1,02]	0,058
<b>Valor FG/Edad:</b>				
Normal	168 (77,42%)	49 (22,58%)	Ref.	Ref.
Anormal	63 (86,30%)	10 (13,70%)	0,55 [0,25;1,12]	0,101
<b>1<sup>ra</sup> F. Renal:</b>				
Normal	244 (72,40%)	93 (27,60%)	Ref.	Ref.
Alterado	94 (98,95%)	1 (1,05%)	0,03 [0,00;0,14]	<0,001

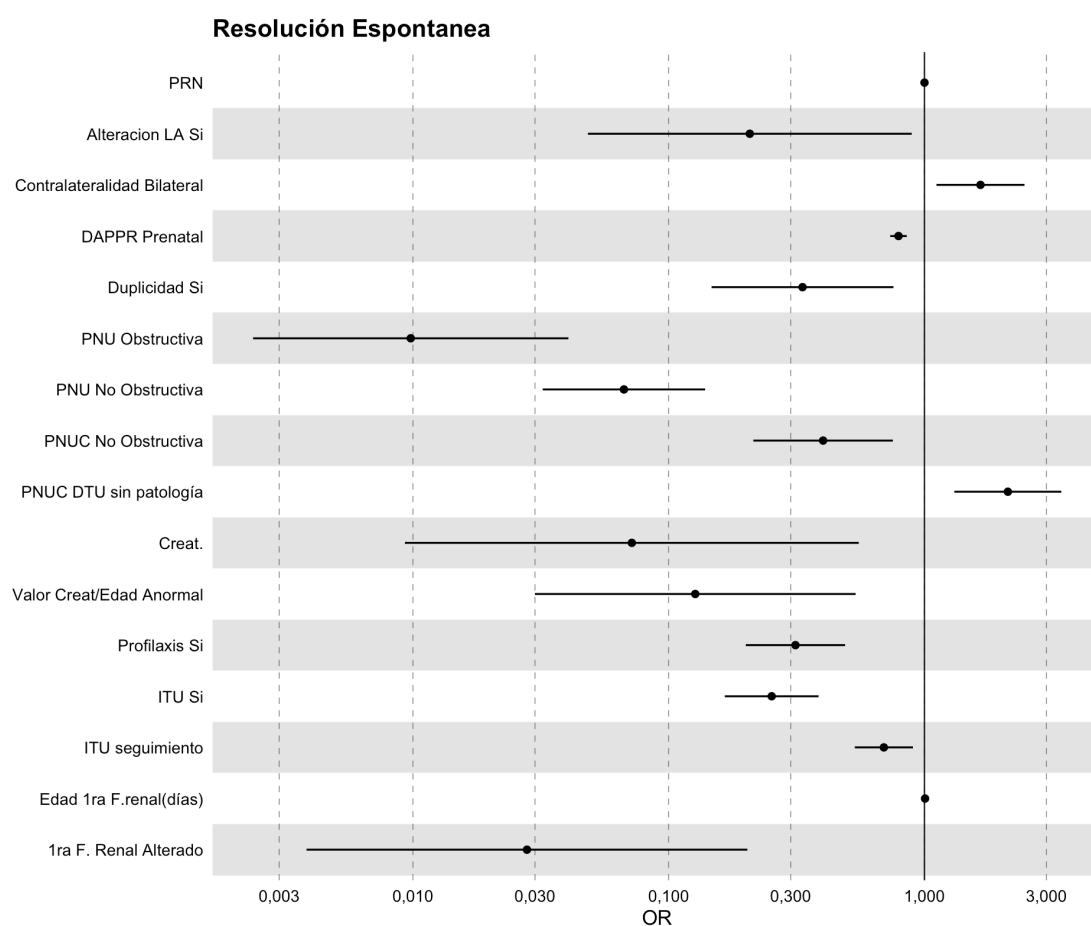
n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro antero posterior pelvis renal, PNU: patología nefrourológica, DTU: dilatación tracto urinario, PNUC: patología nefrourológica contralateral, creat.: creatinina, FG: filtrado glomerular F.: función.

En el caso de la presencia de duplicidad o patología nefrourológica especialmente obstructiva en la UR a estudio disminuyen la probabilidad de resolución espontanea en un 66% y 99% respectivamente. Así mismo se evidencio que la presencia de dilatación no patológica de la UR contralateral a la del estudio aumenta 2,11 veces la probabilidad de resolución espontanea (OR 2,11 IC 1,30-3,43 p valor asociado 0,002) (ver tabla 24).

En el grafico 23 y 24 se muestra de forma resumida los factores de riesgo y protectores para el evento resolución espontanea según la OR. En el gráfico 23 las variables tomadas de los hallazgos ecográficos y en el gráfico 24 el resto de variables.



**Gráfico 23:** “Forest plot” del análisis del evento Resolución Espontánea Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.



**Gráfico 24:** “Forest plot” del análisis del evento Resolución Espontánea Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA.

Para el análisis multivariante y la creación de modelo predictivo se incluyeron las variables con una odds ratio y con relación significativa para resolución espontánea del análisis univariante. Excluimos las variables de la segunda ecografía en este análisis dado que tras la creación de diferentes modelos, se evidenció que al incluir estas variables no aportaban mayor exactitud ni sensibilidad ni especificidad y retrasaría el tiempo para poder complementar las variables necesarias para llevar a cabo la predicción según nuestro modelo. Se excluyeron también la variable PNU y PNUC dado que estas variables identifican el diagnóstico lo cual alteraría en gran medida la probabilidad de resolución espontánea y por ende el modelo predictivo.

Tras el análisis multivariante las variables que quedaron incluidas en el modelo dada su fuerte relación con el evento resolución espontánea son: en la ecografía prenatal del tercer trimestre el DAPPR, en la primera ecografía el DAPPR, Grado de dilatación de los cálices, Ecogenicidad y Duplicidad, así como ITU y primera función renal diferencial.

**Tabla 25. Modelo de regresión logística para la variable resolución espontánea.**

coef	Estimate	exp B	IC	Error.standard	z.value	p.value
(Intercept)	2,544	12,730	5,597-28,95	0,419	6,068	0,000
DAPPR Prenatal	-0,079	0,924	0,869-0,981	0,031	-2,573	0,010
DAPPR 1ra Eco	-0,081	0,922	0,869-0,978	0,030	-2,719	0,007
Grado DC 1ra Eco: Periféricos	-0,904	0,405	0,206-0,798	0,346	-2,613	0,009
Ecogenicidad 1ra Eco: Alterada	-1,220	0,295	0,135-0,645	0,399	-3,059	0,002
Duplicidad: Si	-0,959	0,383	0,15-0,978	0,478	-2,008	0,045
ITU: Si	-1,277	0,279	0,167-0,465	0,261	-4,899	0,000
1ra F. Renal: Alterado	-2,502	0,082	0,024-0,278	0,624	-4,008	0,000

DAPPR: diámetro antero posterior de la pelvis renal, DC: dilatación de cálices, Eco: ecografía, ITU: infección del tracto urinario, F: función.

En la tabla 25 se puede observar que todas las variables incluidas son valores predictivos negativos ante la posibilidad de resolución espontánea. Esto significa que a mayor DAPPR prenatal y de la primera ecografía postnatal la probabilidad de

resolución espontanea disminuye. Asimismo, la presencia de ecogenicidad alterada o de dilatación periférica de los cálices en la primera ecografía postnatal disminuye la probabilidad de resolución espontanea en un 70,5% y un 59,5% respectivamente. Del total las variables cualitativas la mas potente es la primera función renal diferencial dado que el estar alterada implica una disminución del 91,8% en la probabilidad de resolución espontanea. La presencia de ITU y duplicidad en la UR a estudio disminuyen también la posibilidad de resolución espontanea.

En la tabla 26 se presenta la validación del modelo elegido anteriormente mediante una matriz de confusión para quedarnos con un “subset” definitivo de variables a la hora de predecir el evento resolución espontanea.

**Tabla 26. Matriz de Confusión - Validación del modelo de regresión logística en la predicción de la variable Resolución Espontanea**

	Referencia	
	No	Si
Predicción		
No	91	10
Si	14	31

**Tabla 27. Estadísticos de la predicción de la variable Resolución Espontanea a partir del modelo de regresión logística seleccionado**

Accuracy	Kappa	AccuracyLower	AccuracyUpper	AccuracyNull	Accuracy PValue	McNemar PValue
0,836	0,605	0,765	0,892	0,719	0,001	0,54

**Tabla 28. Estadísticos de la predicción de la variable Resolución Espontanea a partir del modelo de regresión logística seleccionado**

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Exhaustividad	F1	Prevalence
0,756	0,867	0,689	0,901	0,689	0,756	0,721	0,281

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Para la predicción de resolución espontanea nuestro modelo tiene una exactitud global del 83,6%. Con una sensibilidad del 75,6% y especificidad del 86,7%. Es decir que clasifica mejor a los pacientes que no van a tener resolución espontanea (ver tabla 27 y 28).

Valorando otras métricas para verificar la calidad de nuestro modelo, nos indican que nuestro modelo pronostica correctamente el 68,9% de UR con DTU prenatal que tendran una resolución espontanea e identifica correctamente como resolución espontanea al 75,7 % de UR con DTU prenatal que realmente han presentado una resolución espontanea, siendo el rendimiento combinado de la precisión y la exhaustividad del 0,721. (ver tabla 28)

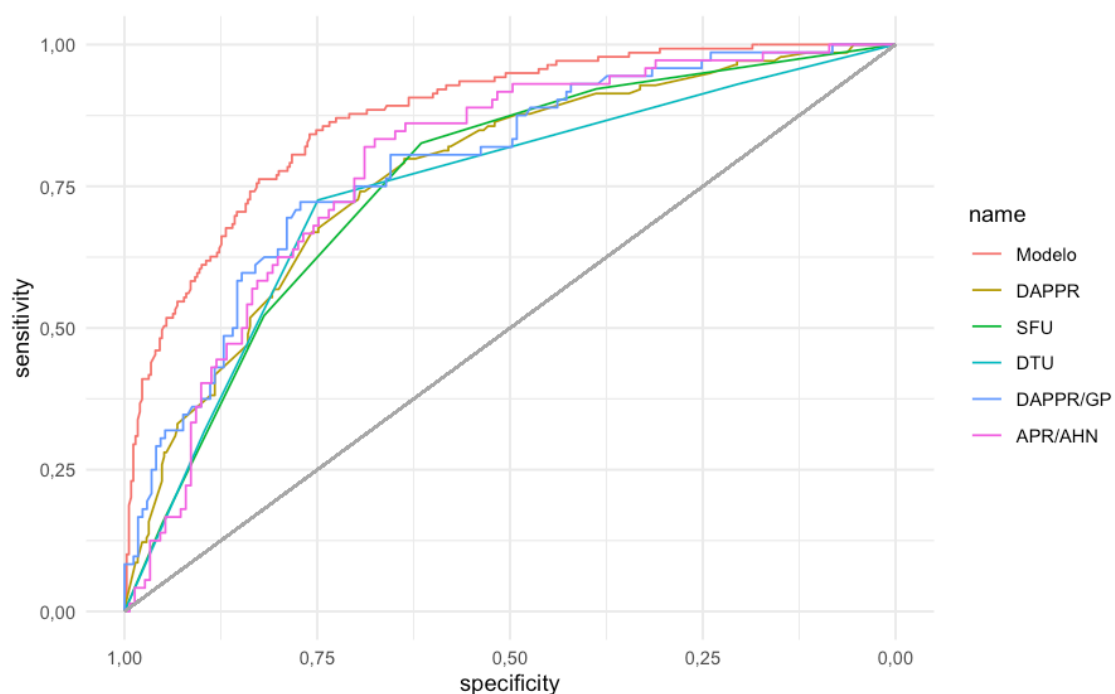
Tras encontrar y comprobar sobre nuestra muestra que tenemos un modelo que predice el evento resolución espontanea dentro de unos parámetros aceptables decidimos compararlo con parámetros clásicamente utilizados en nuestro medio y en la literatura para predecir diferentes eventos en la evolución de las UR con DTU de diagnóstico prenatal como son el DAPPR, las clasificaciones mas comunes SFU y UTD, y algunos ratios como el DAPPR/GP o el APR/AHN (ver tabla 29).

**Tabla 29. Comparación de nuestro modelo con otros parámetros para la predicción del evento Resolución Espontanea.**

<b>Predictor</b>	<b>AUC</b>	<b>IC</b>
<b>Modelo</b>	0,874	0,841-0,907
<b>DAPPR</b>	0,770	0,725-0,816
<b>Clasificación SFU</b>	0,757	0,709-0,806
<b>Clasificación DTU</b>	0,742	0,689-0,794
<b>Ratio DAPPR/GP</b>	0,788	0,727-0,85
<b>Ratio APR/AHN</b>	0,787	0,726-0,849

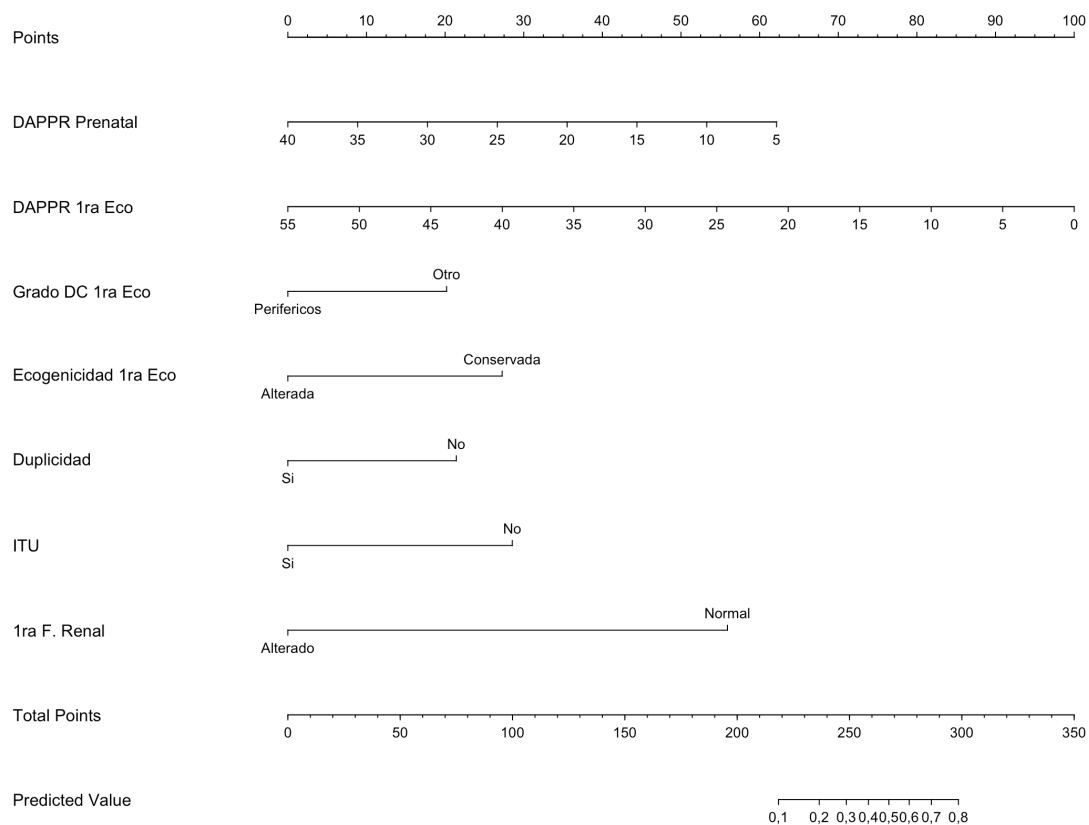
AUC: área debajo de la curva, DAPPR: diámetro antero posterior de la pelvis renal, SFU: Society for Fetal Urology. UTD: Urinary tract dilatation. GP: Grosor parénquima, APR: área parénquima renal, AHN: área hidronefrosis.

Para que los parámetros sean comparables, todos los datos utilizados son los medidos en la primera ecografía postnatal de nuestra serie. Utilizamos curvas ROC y el área bajo la curva AUC para la comparación. Encontramos que nuestro modelo tiene una AUC de 0,874 (IC 0,841-0,907) lo cual nos indica que es un buen modelo y es superior a los otros en la predicción del evento cuando se utiliza en nuestra muestra, a pesar de ello todos estos son parámetros que pueden predecir resolución espontánea. Además evidenciamos que los ratios ecográficos utilizados son superiores a las clasificaciones SFU y UTD. Incluso el DAPPR tiene una AUC 0,770 (IC 0,725-0,816) superior también a las clasificaciones ecográficas para las DTU prenatales. (ver tabla 29 y grafico 25) en la predicción de resolución espontánea.



**Grafico 25.** Curvas ROC comparando nuestro modelo con otros parámetros para predecir el evento Resolución espontánea.

Presentamos nuestro modelo para predecir resolución espontánea en un nomograma (ver grafico 26). Y en una aplicación digital <https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>



**Gráfico 26.** Nomograma del modelo predictivo de resolución espontanea.



## ANÁLISIS UNIVARIABLE DE FACTORES DE RIESGO PARA MALA EVOLUCIÓN.

Al analizar las variables generales con respecto a la mala evolución se ve asociación estadística significativa únicamente con alteración del líquido amniótico. Los pacientes que tuvieron alteraciones del LA tuvieron 3,55 más riesgo de mala evolución que los pacientes sin alteraciones (OR 3,55 IC 1,51-8,15 p valor asociado 0,004) específicamente con la presencia de oligohidramnios 6,39 veces mas probabilidad de mala evolución (OR 6,39 IC 2,35-18,3 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 30).

**Tabla. 30: Variables Generales según Mala Evolución.**

	Mala Evolución			
	No N=394	Si N=95	OR	p.ratio
<b>Sexo:</b>				
Hombre	292 (82,49%)	62 (17,51%)	Ref.	Ref.
Mujer	102 (75,56%)	33 (24,44%)	1,52 [0,94;2,45]	0,089
<b>Grado Prematuridad:</b>				
Termino	348 (80,74%)	83 (19,26%)	Ref.	Ref.
Prematuro Moderado	11 (73,33%)	4 (26,67%)	1,56 [0,41;4,76]	0,480
Prematuro Leve	31 (83,78%)	6 (16,22%)	0,83 [0,30;1,93]	0,681
Pos termino	2 (50,00%)	2 (50,00%)	4,17 [0,43;40,6]	0,198
<b>Prematuridad:</b>				
No	350 (80,46%)	85 (19,54%)	Ref.	Ref.
Si	42 (80,77%)	10 (19,23%)	0,99 [0,45;1,99]	0,981
<b>PRN</b>	3210,00 [2950,00;3640,00]	3230,00 [2830,00;3560,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,261
<b>LA:</b>				
Normal	380 (81,90%)	84 (18,10%)	Ref.	Ref.
Oligohidramnios	7 (41,18%)	10 (58,82%)	6,39 [2,35;18,3]	<0,001
Polihidramnios	7 (87,50%)	1 (12,50%)	0,72 [0,03;4,26]	0,764
<b>Alteración LA:</b>				
No	380 (81,90%)	84 (18,10%)	Ref.	Ref.
Si	14 (56,00%)	11 (44,00%)	3,55 [1,51;8,15]	0,004
<b>Contralateralidad:</b>				
Unilateral	200 (78,43%)	55 (21,57%)	Ref.	Ref.
Bilateral	194 (82,91%)	40 (17,09%)	0,75 [0,47;1,18]	0,214
<b>Lado:</b>				
Derecho	165 (80,10%)	41 (19,90%)	Ref.	Ref.
Izquierdo	229 (80,92%)	54 (19,08%)	0,95 [0,60;1,50]	0,819

\* Se aporta Odds Ratio, n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. PRN: peso recién nacido, LA: líquido amniótico.

En el caso del analisis de DAPPR en la ecografia prenatal a pesar de ser mayor (12 vs 11 mm) en las UR con mala evolución, no se evidenciaron asociacion estadisticamente significativas (ver tabla 31).

**Tabla. 31: Variables Relativas a Ecografía Prenatal según Mala Evolución.**

	Mala Evolución			
	No	Si	OR	p.ratio
	N=238	N=50		
<b>DAPPR Prenatal</b>	11,00 [8,12;16,00]	12,00 [9,03;16,00]	1,03 [0,98;1,08]	0,315

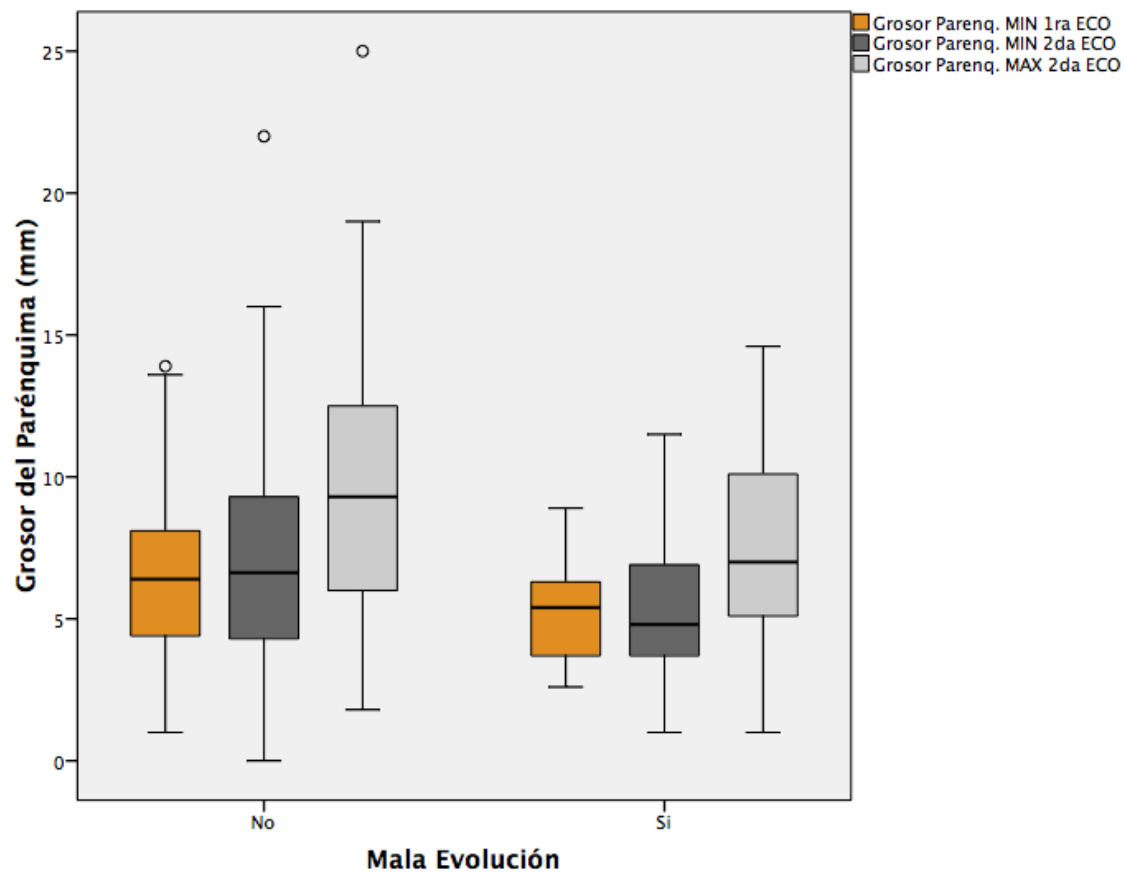
\* Se aporta Odds Ratio. n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior de la pelvis renal.

Al evaluar las variables ecográficas postnatales en cada UR encontramos que las variables grado de tamaño renal, ecogenicidad, diferenciación cortico/medular grosor y sus mediciones del parénquima se relacionan con mala evolución en ambas ecografías (ver tabla 32).

Se observa que las unidades renales cuyo grado de tamaño renal es pequeño para la edad tienen 16,6 veces mas probabilidades de mala evolución que los de grado normal (OR 16,6 IC 2,47-447 p valor asociado 0,003) en la primera ecografía y 10,2 veces mas probabilidad de mala evolución (OR 10,2 IC 3,09-40,7 p valor asociado inferior a 0,001) en la segunda ecografía.

Las unidades renales con cualquiera de las variables relacionadas al parénquima alteradas tienen una mayor probabilidad de mala evolución, siendo la mas llamativa en la primera ecografía la ecogenicidad disminuida, que indica 2,57 veces mas probabilidades de mala evolución que presentar una UR con ecogenicidad normal (OR 2,57 IC 1,47-4,46 p valor asociado 0,001) al igual que en la segunda ecografía donde tener una ecogenicidad del parénquima renal alterado aumenta 3,21 veces la probabilidad de mala evolución (OR 3,21 IC 1,86-5,55 p valor asociado inferior a 0,001). El tamaño del parénquima renal disminuido en cada UR aumenta la probabilidad de mala evolución 2,16 y 3,21 veces en cada ecografía respectivamente en comparación con un parénquima de tamaño normal, incluso se evidencia que por cada

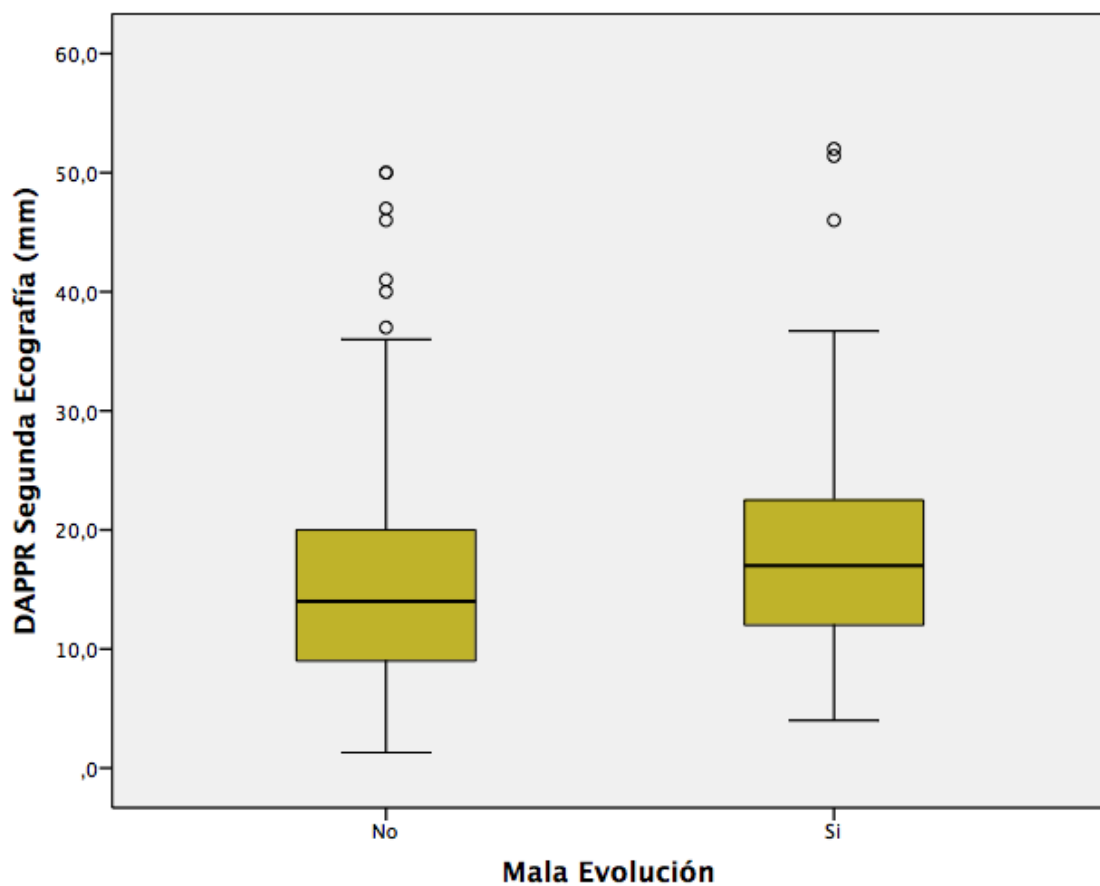
mm que aumenta el grosor del parénquima disminuye la probabilidad de mala evolución. (ver grafico 27 y tabla 32).



**Grafico 27:** Comparación de las mediciones de grosor del parénquima renal en las diferentes ecografías entre las UR con mala evolución y las que no.

En la segunda ecografía además la presencia de dilatación ureteral y de cálices periféricos aumentan la probabilidad de mala evolución de la UR en 2,44 y 2,28 veces respectivamente, y la presencia de hallazgos patológicos en la vejiga aumenta la probabilidad de mala evolución 2,75 veces en comparación de ausencia de hallazgos ecográficos (OR 2,75 IC 1,40-5,27 p valor asociado 0,004) (ver tabla 32).

Con respecto al DAPPR solo encontramos asociación estadísticamente significativa con mala evolución en la segunda ecografía, la mediana para las UR con mala evolución es de 17 mm (RIQ 12-22,50) y para UR sin mala evolución es de 14mm (RIQ 9-20) evidenciando que por cada mm que aumente el DAPPR la probabilidad de mala evolución aumenta un 3% (OR 1,03 IC 1,01-1,06 p valor asociado 0,010) (ver grafico 28 y tabla 32).



**Grafico 28:** Comparación del DAPPR en las segunda ecografia postnatal entre las UR con mala evolucion y las que no.

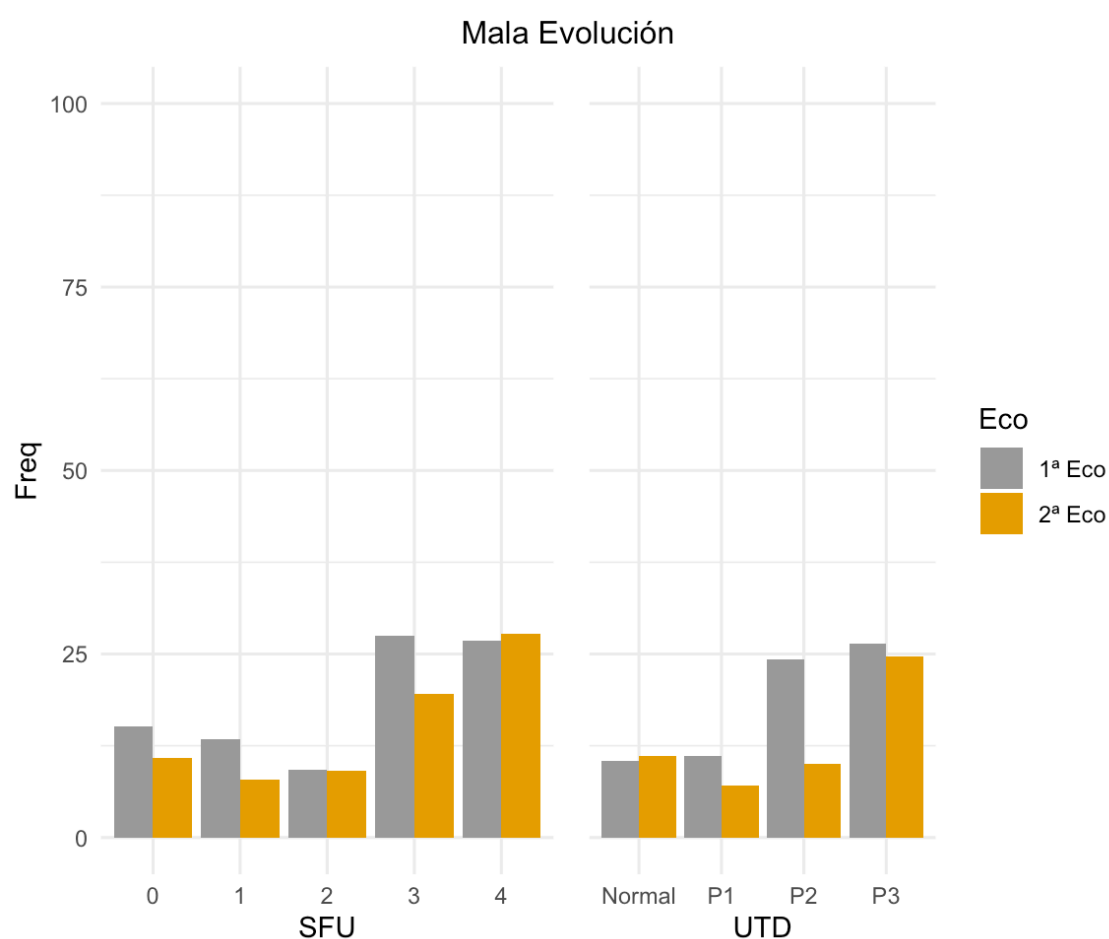
**Tabla. 32: Variables Relativas a las ecografías postnatales según Mala Evolución.**

	Mala Evolución							
	1ª Ecografía				2ª Ecografía			
	No N=349	Si N=87	OR	p.ratio	No N=358	Si N=77	OR	p.ratio
<b>TR</b>	51,00 [46,55;58,05]	49,00 [43,00;57,00]	0,97 [0,94;1,00]	0,055	57,95 [53,00;63,00]	54,00 [48,22;60,62]	0,97 [0,94;1,00]	0,022
<b>Grado TR:</b>								
Normal	161 (78,92%)	43 (21,08%)	Ref.	Ref.	174 (82,46%)	37 (17,54%)	Ref.	Ref.
Pequeño	1 (16,67%)	5 (83,33%)	16,6 [2,47;447]	0,003	4 (30,77%)	9 (69,23%)	10,2 [3,09;40,7]	<0,001
Grande	68 (79,07%)	18 (20,93%)	0,99 [0,52;1,83]	0,987	108 (87,10%)	16 (12,90%)	0,70 [0,36;1,30]	0,267
<b>Diferencia TR :</b>	6,00 [2,50;11,00]	7,35 [4,00;12,25]	1,03 [0,99;1,07]	0,135	6,30 [3,00;12,00]	8,00 [5,00;18,48]	1,05 [1,02;1,09]	0,003
<b>Grado Diferencia TR:</b>								
No	45 (83,33%)	9 (16,67%)	Ref.	Ref.	51 (86,44%)	8 (13,56%)	Ref.	Ref.
Si	178 (76,39%)	55 (23,61%)	1,52 [0,73;3,54]	0,276	223 (81,39%)	51 (18,61%)	1,44 [0,67;3,47]	0,367
<b>DAPPR:</b>	12,00 [8,00;18,00]	14,60 [10,00;20,00]	1,03 [1,00;1,06]	0,074	14,00 [9,00;20,00]	17,00 [12,00;22,50]	1,03 [1,01;1,06]	0,010
<b>DU:</b>								
No	219 (80,51%)	53 (19,49%)	Ref.	Ref.	228 (88,03%)	31 (11,97%)	Ref.	Ref.
Si	124 (80,00%)	31 (20,00%)	1,03 [0,62;1,69]	0,893	129 (75,00%)	43 (25,00%)	2,44 [1,47;4,10]	0,001
<b>Grado DC:</b>								
No	50 (86,21%)	8 (13,79%)	Ref.	Ref.	63 (88,73%)	8 (11,27%)	Ref.	Ref.
Centrales	131 (85,62%)	22 (14,38%)	1,04 [0,45;2,65]	0,933	120 (88,24%)	16 (11,76%)	1,04 [0,43;2,72]	0,932
Periféricos	156 (74,29%)	54 (25,71%)	2,13 [0,99;5,15]	0,053	173 (77,23%)	51 (22,77%)	2,28 [1,07;5,48]	0,031
<b>DC:</b>								
No	50 (86,21%)	8 (13,79%)	Ref.	Ref.	63 (88,73%)	8 (11,27%)	Ref.	Ref.
Si	287 (79,06%)	76 (20,94%)	1,63 [0,78;3,88]	0,207	293 (81,39%)	67 (18,61%)	1,77 [0,85;4,19]	0,132
<b>Ecogenidad:</b>								
Conservada	252 (83,72%)	49 (16,28%)	Ref.	Ref.	249 (86,76%)	38 (13,24%)	Ref.	Ref.
Alterada	41 (61,19%)	26 (38,81%)	3,25 [1,81;5,81]	<0,001	65 (67,01%)	32 (32,99%)	3,21 [1,86;5,55]	<0,001
<b>Diferencia CM:</b>								
Conservada	225 (83,96%)	43 (16,04%)	Ref.	Ref.	249 (87,99%)	34 (12,01%)	Ref.	Ref.
Disminuida	59 (67,05%)	29 (32,95%)	2,57 [1,47;4,46]	0,001	89 (70,63%)	37 (29,37%)	3,03 [1,79;5,16]	<0,001
<b>TP:</b>								
Normal	212 (85,14%)	37 (14,86%)	Ref.	Ref.	218 (90,08%)	24 (9,92%)	Ref.	Ref.
Disminuido	106 (72,60%)	40 (27,40%)	2,16 [1,30;3,59]	0,003	135 (73,77%)	48 (26,23%)	3,21 [1,90;5,57]	<0,001
<b>Disminución Parenq:</b>								
No	181 (84,19%)	34 (15,81%)	Ref.	Ref.	107 (90,68%)	11 (9,32%)	Ref.	Ref.
Segmentaria	59 (75,64%)	19 (24,36%)	1,72 [0,89;3,22]	0,103	70 (79,55%)	18 (20,45%)	2,48 [1,11;5,76]	0,026
Completa	35 (71,43%)	14 (28,57%)	2,13 [1,01;4,34]	0,047	93 (78,15%)	26 (21,85%)	2,69 [1,28;5,99]	0,008
<b>Grosor Pmax:</b>	8,90 [6,45;10,85]	8,00 [6,00;9,65]	0,91 [0,82;1,01]	0,084	9,30 [6,00;12,50]	7,00 [5,10;10,10]	0,91 [0,84;0,98]	0,013
<b>Grosor Pmin:</b>	6,40 [4,40;8,10]	5,40 [3,70;6,25]	0,83 [0,72;0,95]	0,006	6,62 [4,30;9,28]	4,80 [3,70;6,90]	0,85 [0,76;0,94]	0,002
<b>Vejiga:</b>								
Normal	291 (80,17%)	72 (19,83%)	Ref.	Ref.	275 (84,62%)	50 (15,38%)	Ref.	Ref.
Hallazgos Patológicos	48 (80,00%)	12 (20,00%)	1,02 [0,49;1,97]	0,957	34 (66,67%)	17 (33,33%)	2,75 [1,40;5,27]	0,004

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. TR: tamaño renal, DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, DU: dilatación ureteral, DC: dilatación calicial, Eco: ecografía, CM: cortico medular, TP: tamaño parénquima, Parenq: parénquima, Pmax: parénquima máxima, Pmin: parénquima mínimo

En el resto de variables ecográficas analizadas encontramos que por cada milímetro que aumenta el área del parénquima renal disminuye la probabilidad de mala evolución en un 22% (OR 0,78 IC 0,65-0,94 p valor asociado 0,009) en la primera ecografía y un 19% en la segunda ecografía (OR 0,81 IC 0,70-0,94 p valor asociado 0,006). Así mismo, si el área del parénquima está por debajo del P3 para la edad, sexo y lado de la UR aumenta la probabilidad de mala evolución en 3,85 veces (OR 3,85 IC 1,56-9,34 p valor asociado 0,004) y 4,07 veces (OR 4,07 IC 1,96-8,33 p valor asociado inferior a 0,001) respectivamente para cada ecografía en comparación con los percentiles normales (ver tabla 33).

Con respecto al análisis de ratios, solo el ratio APR/AHN en la primera ecografía presenta asociación estadísticamente significativa con mala evolución, indicando que por cada unidad que aumenta el ratio la probabilidad de mala evolución en la UR disminuye un 19% (OR 0,81 IC 0,69-0,96 p valor asociado 0,013) (ver tabla 33).



**Grafico 29:** Proporción de UR con resolución espontanea según la clasificación SFU y UTD en cada ecografía.

En el caso de las clasificaciones ecográficas de la DTU se evidencia que cuando una UR es UTD P3 aumenta la probabilidad de mala evolución en ambas ecografías 3,02 veces en la primera (OR 3,02 IC 1,37-7,74 p valor asociado 0,005) y 2,57 veces en la segunda (OR 2,57 IC 1,17-6,35 p valor asociado 0,017). En el caso de la clasificación según la SFU solo las UR con SFU 4 en la segunda ecografía presentan 3,07 veces mas probabilidad de mala evolución en comparación con las UR SFU 0 (OR 3,07 IC 1,12-11,0 p valor asociado 0,027) (ver grafico 29 y tabla 33)

**Tabla. 33: Variables Relativas a Ecografía según Mala Evolución**

	Mala Evolución							
	1ra Ecografía				2da Ecografía			
	No N=349	Si N=87	OR	p.ratio	No N=358	Si N=77	OR	p.ratio
<b>DAPPR/GP</b>	1,50 [0,73;2,60]	2,09 [0,92;2,77]	1,05 [0,89;1,24]	0,574	1,53 [0,70;3,19]	2,25 [1,07;4,14]	1,09 [1,00;1,20]	0,059
<b>APR</b>	7,52 [6,66;8,85]	6,45 [5,23;8,06]	0,78 [0,65;0,94]	0,009	8,57 [7,32;10,36]	7,81 [5,81;9,27]	0,81 [0,70;0,94]	0,006
<b>Perc. APR</b>								
P3-P97	158 (83,16%)	32 (16,84%)	Ref.	Ref.	202 (87,07%)	30 (12,93%)	Ref.	Ref.
< P3	14 (56,00%)	11 (44,00%)	3,85 [1,56;9,34]	0,004	28 (62,22%)	17 (37,78%)	4,07 [1,96;8,33]	<0,001
>P97	5 (62,50%)	3 (37,50%)	3,00 [0,55;13,4]	0,185	17 (89,47%)	2 (10,53%)	0,84 [0,12;3,18]	0,825
<b>Área HN</b>	2,68 [1,54;5,00]	3,45 [2,14;5,94]	1,04 [0,97;1,11]	0,262	3,61 [1,75;6,95]	4,74 [2,25;7,94]	1,04 [0,98;1,10]	0,177
<b>APR/AHN</b>	2,64 [1,49;5,24]	1,82 [1,20;2,95]	0,81 [0,69;0,96]	0,013	2,49 [1,25;4,88]	1,85 [1,08;3,38]	0,99 [0,91;1,07]	0,743
<b>SFU</b>								
0	28 (84,85%)	5 (15,15%)	Ref.	Ref.	33 (89,19%)	4 (10,81%)	Ref.	Ref.
1	71 (86,59%)	11 (13,41%)	0,86 [0,28;3,00]	0,796	58 (92,06%)	5 (7,94%)	0,71 [0,17;3,18]	0,638
2	88 (90,72%)	9 (9,28%)	0,57 [0,18;2,04]	0,367	80 (90,91%)	8 (9,09%)	0,81 [0,23;3,34]	0,756
3	58 (72,50%)	22 (27,50%)	2,07 [0,75;6,84]	0,168	74 (80,43%)	18 (19,57%)	1,95 [0,66;7,35]	0,243
4	93 (73,23%)	34 (26,77%)	2,00 [0,76;6,37]	0,170	109 (72,19%)	42 (27,81%)	3,07 [1,12;11,0]	0,027
<b>UTD</b>								
Normal	60 (89,55%)	7 (10,45%)	Ref.	Ref.	56 (88,89%)	7 (11,11%)	Ref.	Ref.
P1	80 (88,89%)	10 (11,11%)	1,06 [0,38;3,14]	0,906	66 (92,96%)	5 (7,04%)	0,61 [0,17;2,07]	0,431
P2	53 (75,71%)	17 (24,29%)	2,70 [1,07;7,55]	0,036	54 (90,00%)	6 (10,00%)	0,89 [0,26;2,92]	0,850
P3	136 (73,51%)	49 (26,49%)	3,02 [1,37;7,74]	0,005	177 (75,32%)	58 (24,68%)	2,57 [1,17;6,53]	0,017

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro anteroposterior pelvis renal, GP: grosor parénquima, APR: área parénquima renal, Perc.:percentil, HN: hidronefrosis, AHN: área hidronefrosis.

En el análisis de variables asociadas a la prevención y diagnóstico de infecciones de orina se observa asociación estadística significativa de las variables profilaxis e infección del tracto urinario con el evento mala evolución. Los pacientes asociados a unidades renales que recibieron profilaxis antibiótica tuvieron 2,28 mas riesgo de tener mala evolución que los que no la recibieron (OR 2,28 IC 1,45-3,62 p valor asociado inferior a 0,001). Los pacientes que tuvieron ITU tuvieron 2,72 mas posibilidades de tener una mala evolución que los que si (OR 2,72 IC 1,68-4,53 p valor inferior a 0,001) (ver tabla 34).

**Tabla. 34: Variables ITU según Mala evolución.**

	No N=394	Si N=95	OR	p.ratio
<b>Profilaxis:</b>				
No	246 (86,01%)	40 (13,99%)	Ref.	Ref.
Si	148 (72,91%)	55 (27,09%)	2,28 [1,45;3,62]	<0,001
<b>Duración Prof. (meses)</b>	12,00 [6,00;15,00]	13,00 [12,00;16,00]	1,02 [0,99;1,06]	0,131
<b>ITU:</b>				
No	200 (88,50%)	26 (11,50%)	Ref.	Ref.
Si	194 (73,76%)	69 (26,24%)	2,72 [1,68;4,53]	<0,001
<b>ITU mes:</b>				
No	155 (74,88%)	52 (25,12%)	Ref.	Ref.
Si	39 (69,64%)	17 (30,36%)	1,30 [0,66;2,48]	0,433
<b>ITU seguimiento</b>	2,00 [1,00;3,00]	3,00 [1,00;4,00]	1,16 [1,05;1,29]	0,004

n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. Prof.: profilaxis, ITU: infección del tracto urinario,

Al analizar otras variables encontramos asociación estadística significativa con el evento mala evolución a las variables PNU, PNUC, creatinina, filtrado glomerular, cirugía y el resultado de la primera función renal (ver tabla 35).

Con respecto a la primera función renal, las unidades renales con valores alterados presentaron 23,5 veces mas riesgo de tener mala evolución que los que tuvieron un resultado normal (OR 23,5 IC 13,3-42,8 p valor asociado inferior a 0,0001). De igual manera la presencia de una creatinina o FG anormales para su edad son factores de riesgo para mala evolución en 2,98 veces y 2,31 veces mayor que las que tienen estos parámetros normales (ver tabla 35).



**Tabla. 35: Otras variables del estudio según Mala evolución**

	No	Si	OR	p.ratio
	N=394	N=95		
% Mejora DAPPR	-15,05 [-53,93;16,67]	-8,70 [-52,94;15,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,843
<b>Grado Mejora DAPPR:</b>				
Sin Cambio	24 (77,42%)	7 (22,58%)	Ref.	Ref.
Empeora	189 (83,26%)	38 (16,74%)	0,68 [0,28;1,84]	0,427
Mejor	111 (82,22%)	24 (17,78%)	0,73 [0,29;2,05]	0,536
<b>Duplicidad:</b>				
No	352 (81,11%)	82 (18,89%)	Ref.	Ref.
Si	42 (76,36%)	13 (23,64%)	1,34 [0,66;2,55]	0,405
<b>PNU:</b>				
DTU no patol.	211 (94,20%)	13 (5,80%)	Ref.	Ref.
Obstructiva	116 (74,84%)	39 (25,16%)	5,39 [2,83;10,9]	<0,001
No Obstructiva	67 (60,91%)	43 (39,09%)	10,2 [5,32;21,0]	<0,001
<b>PNUC:</b>				
No	163 (84,02%)	31 (15,98%)	Ref.	Ref.
Obstructiva	48 (81,36%)	11 (18,64%)	1,21 [0,54;2,54]	0,625
No Obstructiva	74 (63,25%)	43 (36,75%)	3,04 [1,78;5,25]	<0,001
DTU no patol.	109 (91,60%)	10 (8,40%)	0,49 [0,22;1,01]	0,053
<b>Creat.</b>	0,31 [0,24;0,42]	0,36 [0,30;0,58]	5,03 [1,82;13,9]	0,002
<b>Valor Creat/Edad:</b>				
Normal	185 (77,73%)	53 (22,27%)	Ref.	Ref.
Anormal	28 (53,85%)	24 (46,15%)	2,98 [1,58;5,59]	0,001
<b>FG</b>	81,01 [54,08;104,63]	71,24 [39,09;94,07]	0,99 [0,98;1,00]	0,026
<b>Valor FG/Edad:</b>				
Normal	169 (77,88%)	48 (22,12%)	Ref.	Ref.
Anormal	44 (60,27%)	29 (39,73%)	2,31 [1,30;4,09]	0,004
<b>Cirugía</b>				
No	236(92,91%)	18(7,09%)	Ref.	Ref.
Si	158(67,23%)	77(32,77%)	6,33[3,72;11,3]	<0,001
<b>Edad Cirug.(días)</b>	250,00 [107,25;647,00]	267,00 [76,00;630,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,617
<b>Compl. Cirug.:</b>				
No	122 (70,93%)	50 (29,07%)	Ref.	Ref.
Si	36 (57,14%)	27 (42,86%)	1,83 [1,00;3,33]	0,051
<b>Cirug. Iterativa:</b>				
No	110 (71,43%)	44 (28,57%)	Ref.	Ref.
Si	48 (59,26%)	33 (40,74%)	1,71 [0,97;3,02]	0,063
<b>1<sup>ra</sup> F. Renal:</b>				
Normal	309 (91,69%)	28 (8,31%)	Ref.	Ref.
Alterado	30 (31,58%)	65 (68,42%)	23,5 [13,3;42,8]	0,000

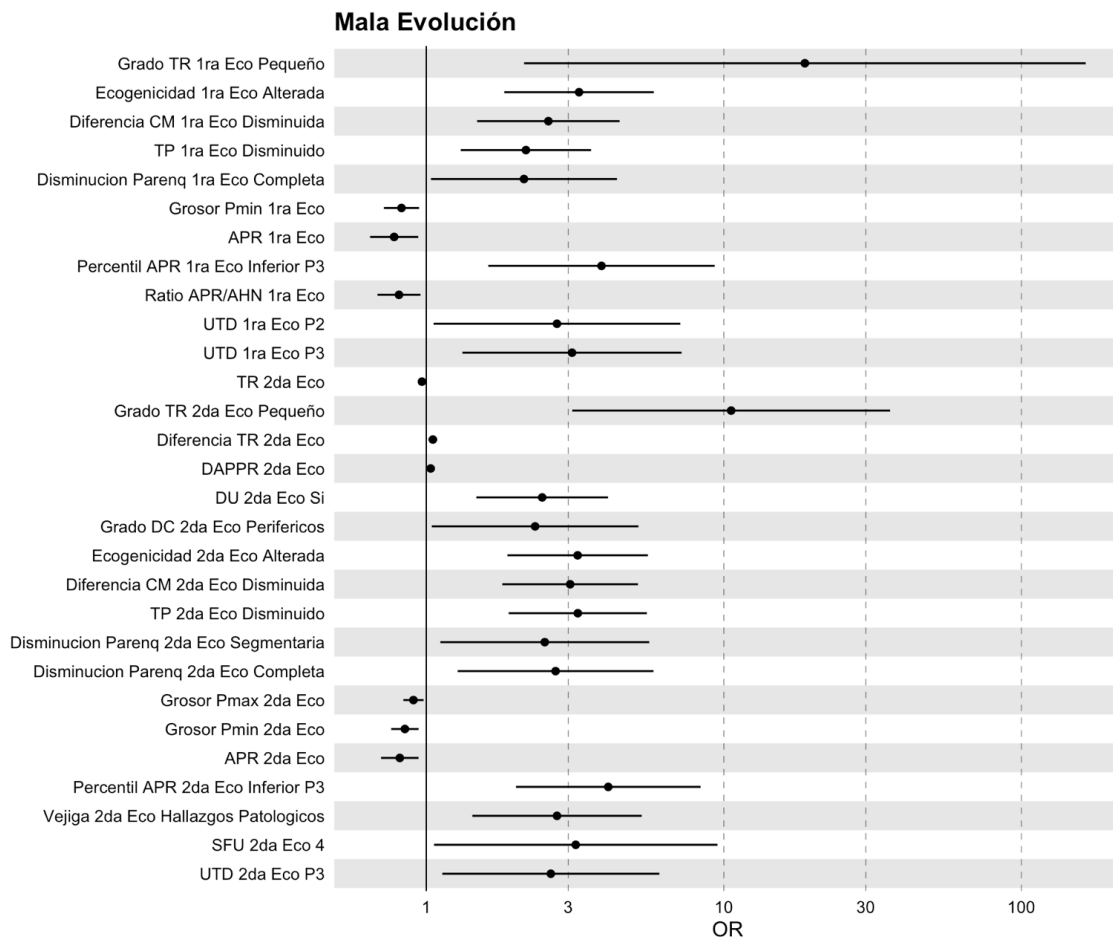
n(%) para variables cualitativas y media(DT) en el caso de variables cuantitativas normales o mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. DAPPR: diámetro antero posterior pelvis renal, PNU: patología nefrourológica, DTU: dilatación tracto urinario, PNUC: patología nefrourológica contralateral, creat.: creatinina, FG: filtrado glomerular, Cirug.:cirugía, compl.:complicaciones, F.: función.

Las UR que presentaron Patología nefrourológica obstructiva tuvieron 5,39 veces mas riesgo de mala evolución que los que no presentaron patología alguna (OR 5,39 IC 2,83-10,9 p valor asociado inferior a 0,001) y los que presentaron patología no obstructiva tuvieron 10,2 veces mas riesgo de mala evolución que los que no

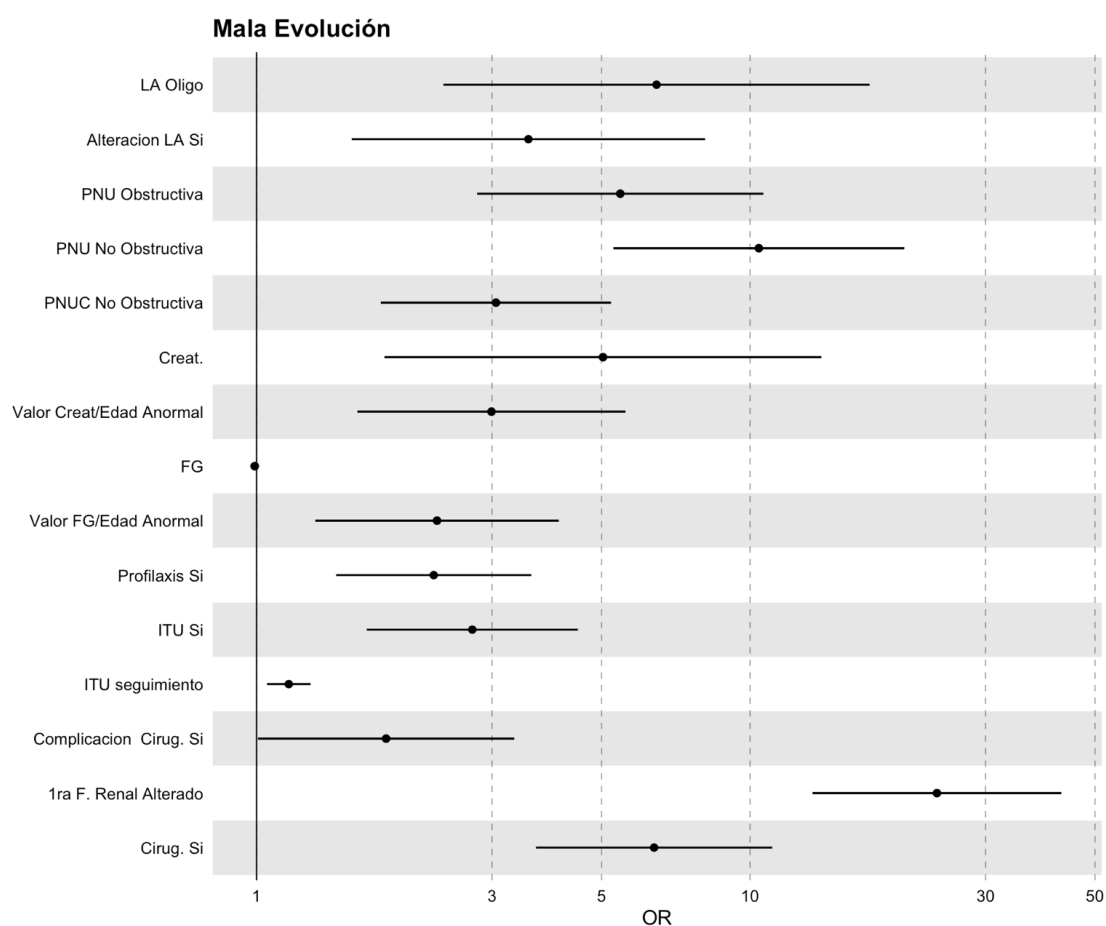
presentaron patología asociada (OR 10,2 IC 5,32-21 p valor asociado inferior a 0,001). A si mismo, la presencia de PNUC no obstructiva aumenta el riesgo 3,04 veces en comparación con no presentar PNUC (OR 3,04 IC 1,78-5,25 p valor asociado inferior a 0,001) (ver tabla 35).

Se encontró también que la variable cirugía presenta asociación estadísticamente significativa con el evento mala evolución, siendo que las UR operadas tuvieron 6,33 veces mas posibilidades de mala evolución que las que no fueron intervenidas quirúrgicamente (OR 6,33 IC 3,72-11,3 p valor asociado inferior a 0,001).

En el grafico 30 y 31 se muestra un resumen de los factores de riesgo y protectores para el evento mala evolucion según su OR. En el grafico 25 las variables tomadas de los hallazgos ecograficos y en el grafico 26 el resto de variables.



**Grafico 30:** “Forest plot” del análisis del evento Mala Evolución. Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.



**Grafico 31:** “Forest plot” del análisis del evento Mala Evolución. Se muestran los resultados significativos al 95%. Los odds ratios y su intervalo al 95% son mostrados en escala logarítmica.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO PARA MALA EVOLUCIÓN.

Para el análisis multivariante y la creación de modelo predictivo se incluyeron las variables con una odds ratio y con relación significativa para mala evolución del análisis univariante. Excluimos las variables de la segunda ecografía en este análisis dado que tras la creación de diferentes modelos, se evidenció que al incluir estas variables no aportaban mayor exactitud, ni sensibilidad, ni especificidad al modelo predictivo.

Tras el análisis multivariante las variables que quedaron incluidas en el modelo dado su fuerte relación con el evento mala evolución son: patología nefrourológica contralateral, creatinina, cirugía y la primera función renal diferencial.

**Tabla 36. Modelo de regresión logística para la variable mala evolución.**

coef	Estimate	expB	IC	Error. standard	z.value	p.value
<b>(Intercept)</b>	-4,535	0,011	0,005-0,025	0,439	-10,324	0,000
<b>PNUC: No Obstructiva</b>	0,964	2,622	1,382-4,977	0,327	2,951	0,003
<b>Creatinina</b>	1,366	3,920	1,607-9,568	0,455	3,002	0,003
<b>Cirugía: Si</b>	1,608	4,993	2,515-9,912	0,350	4,596	0,000
<b>1ra F. Renal: Alterado</b>	3,250	25,790	13,662-48,665	0,324	10,028	0,000

PNUC: patología nefrourológica contralateral, F.: Función.

Como se puede observar en la tabla 36, de estas cuatro variables que quedan en nuestro modelo, el tener una patología no obstructiva contralateral como el RVU aumenta las probabilidad de mala evolución en 2,62 veces (p valor de 0,003) en comparación con los que no tienen patología o tienen otro tipo de patología nefrourológica como son las obstructivas o las dilataciones transitorias. Así mismo, el aumento de creatinina y el necesitar cirugía aumentan la probabilidad de mala evolución. Sin embargo, la variable mas potente para predecir mala evolución es la primera función renal diferencial.

En la tabla 37 se presenta la validación del modelo elegido anteriormente mediante una matriz de confusión para quedarnos con un “subset” definitivo de variables a la hora de predecir el evento mala evolución.

**Tabla 37. Matriz de Confusión - Validación del modelo de regresión logística en la predicción de la variable Mala Evolución .**

	Referencia	
	No	Si
Predicción		
No	105	6
Si	13	22

**Tabla 38. Estadísticos de la predicción de la variable Mala Evolución a partir del modelo de regresión logística seleccionado**

Accuracy	Kappa	AccuracyLower	AccuracyUpper	AccuracyNull	Accuracy PValue	McNemar PValue
0,87	0,617	0,804	0,92	0,808	0,033	0,169

**Tabla 39. Estadísticos de la predicción de la variable Resolución Espontanea a partir del modelo de regresión logística seleccionado**

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Exhaustividad	F1	Prevalence
0,786	0,89	0,629	0,946	0,629	0,786	0,698	0,192

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

En el caso de mala evolución nuestro modelo tiene una exactitud global del 87%. Con una sensibilidad del 78,6% y especificidad del 89% (ver tabla 37 y 38) con lo que podemos definirlo como un buen modelo predictivo para el evento. Sin embargo, valoramos otras métricas para verificar la calidad de nuestro modelo, y nos indican que nuestro modelo pronostica correctamente al 62,9% de UR con DTU prenatal que tendran una mala evolución e identifica correctamente como mala evolucion al 78,6 % de UR con DTU prenatal que realmente han presentado una mala evolucion, siendo el rendimiento combinado de la precisión y la exhaustividad del 0,698. (ver tabla 38)

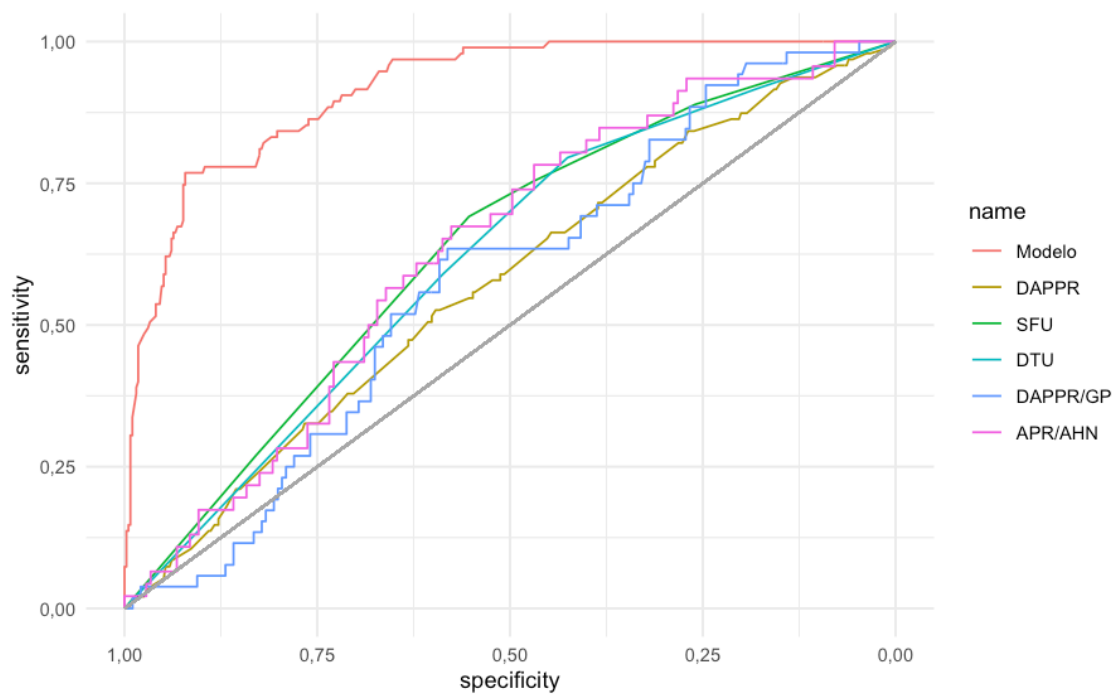
Comparamos nuestro modelo con parámetros clásicamente utilizados en nuestro medio y en la literatura para predecir diferentes eventos en la evolución de las UR con DTU prenatal como son: el DAPPR, las clasificaciones SFU y UTD, y los ratios DAPPR/GP o el APR/AHN (ver tabla 40).

**Tabla 40. Comparación de nuestro modelo con otros parámetros para la predicción del evento Mala Evolución.**

Predictor	AUC	IC
<b>Modelo</b>	0,915	0,887-0,943
<b>DAPPR</b>	0,572	0,509-0,635
<b>Clasificación SFU</b>	0,634	0,572-0,696
<b>Clasificación DTU</b>	0,616	0,557-0,676
<b>Ratio DAPPR/GP</b>	0,577	0,496-0,658
<b>Ratio APR/AHN</b>	0,631	0,547-0,716

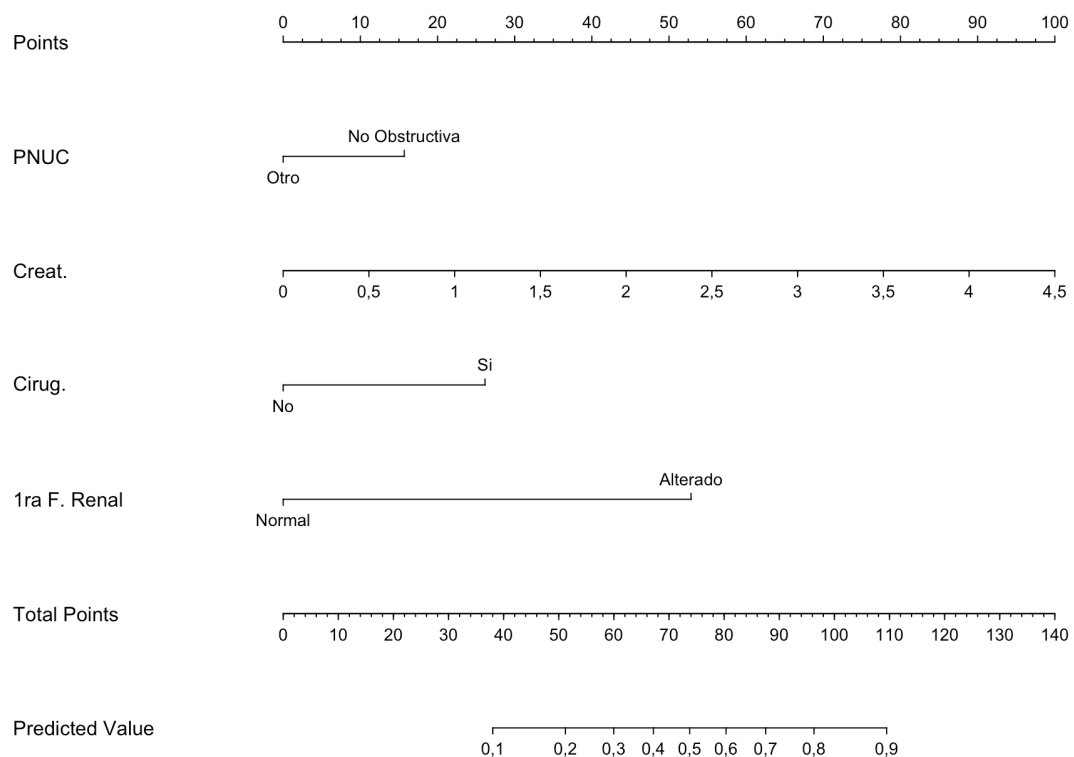
AUC: área debajo de la curva, DAPPR: diámetro antero posterior de la pelvis renal, SFU: Society for Fetal Urology. UTD: Urinary tract dilatation. GP: Grosor parénquima, APR: área parénquima renal, AHN: área hidronefrosis.

Para que los parámetros sean comparables, todos los datos utilizados son los medidos en la primera ecografía postnatal de nuestra serie. Encontramos que nuestro modelo tiene una AUC de 0,915 (IC 0,887-0,943) lo cual nos indica que es un muy buen modelo para la predicción de mala evolución. Se evidencia que en general todos los otros parámetros no son óptimos para la predicción de mala evolución dado que las AUC son muy bajas, incluso el ratio DAPPR/GP y DAPPR se pueden clasificar como test malos para esta predicción AUC 0,577 y 0,572 respectivamente. (ver tabla 40 y grafico 32).

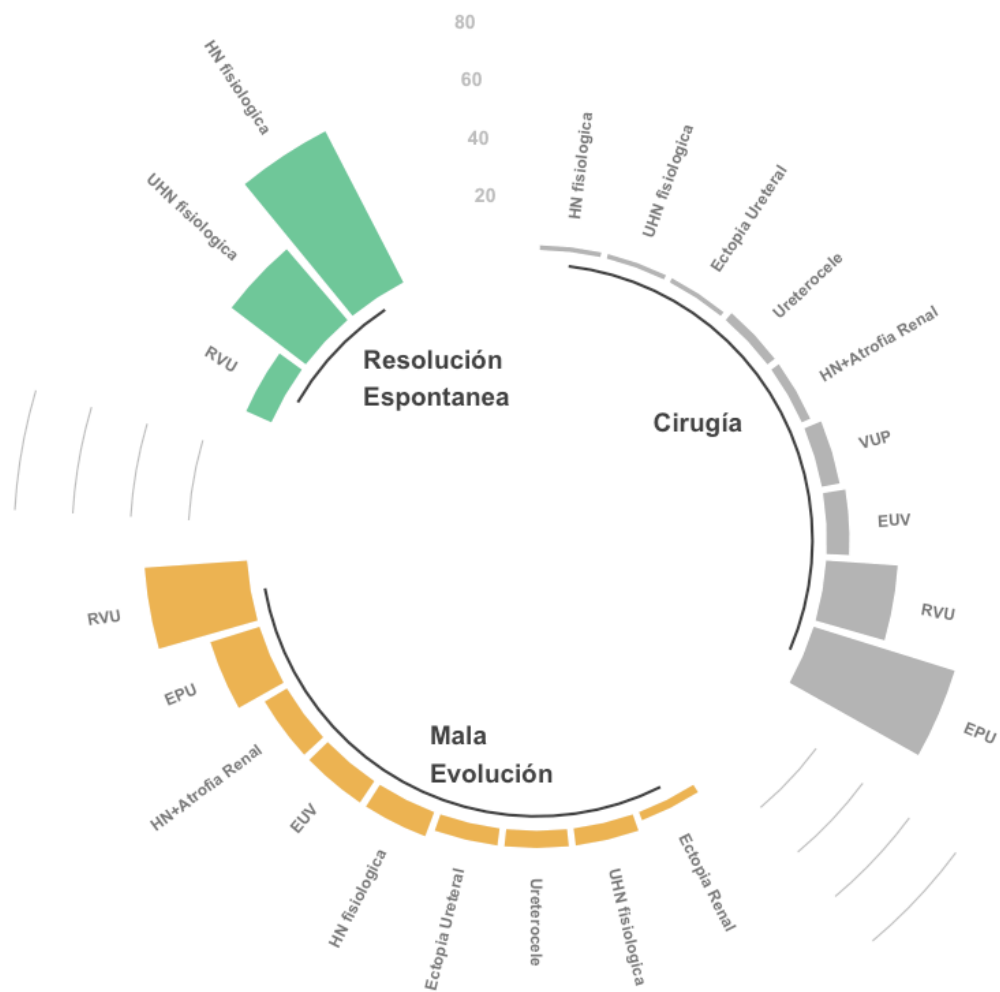


**Gráfico 32.** Curvas ROC comparando nuestro modelo con otros parámetros para predecir el evento Mala Evolución.

Presentamos el modelo de mala evolución en un nomograma ( ver grafico 33). Y en una aplicación digital (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>).



**Gráfico 33.** Nomograma del modelo predictivo para el evento Mala Evolución.



**Grafico 34.** Distribución por diagnóstico las UR no acertadas por nuestros diferentes modelos.



## **CAPÍTULO VI**

### **DISCUSIÓN**



La DTU de diagnóstico prenatal es una entidad de etiología diversa, de resolución espontánea en la mayor parte de los casos (12), con indicación quirúrgica clara en unos pacientes y tratamiento quirúrgico discutible en otros, como es el caso del RVU. Estas patologías pueden tener mejor o peor pronóstico según el tipo de patología y el tratamiento que nosotros realicemos. El poder saber cuales de estos niños requerirán cirugía, cuales se resolverán espontáneamente e incluso cuales tendrán una mala evolución, beneficiaria en la toma de decisiones, en las indicaciones de pruebas complementarias y en el seguimiento de estos pacientes.

Numerosos estudios se han centrado en buscar diferentes tipos de parámetros predictivos para identificar los riñones que están en riesgo de un futuro deterioro funcional, con la consiguiente necesidad de cirugía para evitarlo (103), y a su vez, identificar riñones que tendrán una resolución espontánea y así evitarles una cirugía innecesaria que pueda comprometer su funcionalidad. La mayoría de ellos se centran en parámetros ecográficos, ratios o clasificaciones como la SFU (17) o mas contemporáneamente la DTU (11), ambas de uso extendido en esta patología. También se han utilizado otros parámetros en otros tipos de pruebas como es en el renograma diurético (63), los biomarcadores (104) o incluso marcadores clínicos habituales sanguíneos y urinarios (105). Sin embargo, ningún parámetro por si solo a logrado una sensibilidad y especificidad adecuada para predecir los eventos mas importantes para un paciente con DTU prenatal sea obstructiva (103) o no (106). Los estudios que se han realizado evaluando el valor predictivo de las clasificaciones ecográficas muestran resultados prometedores, sin embargo, en el caso de la clasificación SFU se evidencia una modesta fiabilidad entre observadores (25) probablemente a causa de que es un sistema mas subjetivo, circunstancia que se mejora en el sistema UTD (107), pero a pesar de ello ninguna de las dos clasificaciones permiten una clara diferenciación de las DTU moderadas (108) alterando su valor predictivo en la evolución de esas unidades renales. Y a esto se aúna la falta de predicción de estas clasificaciones en las patologías no obstructivas como el RVU (30, 109). Estas limitaciones han hecho que diferentes autores sigan en la búsqueda de predecir con mayor certeza la evolución de las DTU prenatales creando modelos predictivos que en muchas ocasiones son limitados a un resultado específico, en una patología específica, limitados en el tiempo o de difícil reproducción dada la compleja interpretación de los mismos. Es por ello que en nuestro estudio presentamos un grupo de modelos predictivos inclusivo para el abanico de

posibilidades diagnósticas de las DTU prenatales y en busca de predecir los diferentes resultados importantes para la UR durante la evolución postnatal.

## **DISCUSIÓN DE GENERALIDADES DE LA MUESTRA.**

En nuestro estudio se incluye un total de 489 UR diagnosticadas de DTU prenatal. Comprobamos la mayor incidencia en varones, un 72,39% en comparación de las mujeres 27,61% que corresponde con lo publicado en diferentes estudios (2, 110). En nuestra serie se evidencia que 10,68% de las UR estudiadas pertenecen a pacientes prematuros, y que el 3,48% presentaba oligoamnios, que como ya se sabe es un factor de mal pronóstico presente en múltiples estudios en contexto de HN bilateral (44, 111), incluso como predictor de desarrollo de enfermedad crónica renal (112). En nuestra muestra comprobamos que el 47,85% de UR comparten diagnóstico de DTU con su UR contralateral en la etapa prenatal y que la mayoría de las unidades renales afectas son izquierdas 57,87%, hallazgo que se repite en diversos estudios (113, 114) pero sin mayor significancia clínica o pronóstica en la evolución postnatal (9, 72) .

Lo mas común en la práctica clínica es el utilizar dos grupos de edad gestacional para el diagnóstico de DTU prenatal, el primero típicamente al comienzo del segundo trimestre (16-20 semanas de EG) y el segundo entre la (28-32 semanas de EG) (11) de donde parte nuestra serie, con una mediana de edad para la ecografía prenatal que consideramos diagnóstica para la DTU de 30 semanas de EG (RIQ 28-33). Siendo la mediana del DAPPR de 11mm (RIQ 8,17-16), un extenso estudio transversal muestra que el limite superior para la DAPPR renal normal durante el final de la gestación es de 7mm (15) y a partir de esta medida es donde se debe tomar las decisiones para el seguimiento postnatal, dado que varios estudios han encontrado relación con eventos postnatales como la posibilidad de tener una uropatía obstructiva (42), requerir cirugía o tener una menor tasa de resolución espontánea (9), sin embargo, esa relación no se ha visto con pacientes con RVU y EUV (115).

Lo habitual en el estudio postnatal de las DTU prenatales es comenzar con una ecografía dado que esta prueba es no invasiva y proporciona información confiable sobre la estructura renal y todo el tracto urinario (39). La recomendación general es que se realice al menos después de 48 horas de vida por la posibilidad de infravalorar la

severidad de las DTU, incluso existen estudios que propugnan realizarla en recién nacidos con DTU unilateral o bilateral leve entre el 7º y 10º día de vida, a pesar de ello existen excepciones muy bien definidas para realizarla con anterioridad (116). Siguiendo estas recomendaciones comprobamos que la mediana de edad de la primera ecografía postnatal en nuestro estudio es de 4 días de vida (RIQ 2-9) y el DAPPR mediano fue de 12,65 mm (RIQ 8,35-19,00), 30,31% se clasificó como SFU 4, y 44,90% como UTD P3. Esta mayoría de casos englobados en las clasificaciones con mayor riesgo de eventos postnatales está explicado porque nuestra muestra está tomada de pacientes que han llegado a la unidad de urología pediátrica, donde se derivan pacientes que requieren un monitoreo más cercano por sus hallazgos prenatales e inicialmente postnatales. También evaluamos los hallazgos de la segunda ecografía de nuestra muestra llevada a cabo a una mediana de edad de 53 días de vida (RIQ 33,50-89,00) que cumple con las recomendaciones de repetir una ecografía entre la 4ª y 6ª semanas post parto (12), el DAPPR mediano fue de 15 mm (RIQ 9-20), 35,03% se clasificaron como SFU 4, 54,78% como UTD P3. Este aumento de UR en las clasificaciones más severas de DTU están en la línea descrita por otros autores del empeoramiento o aparición de DTU tras una primera ecografía postnatal con DTU leve o incluso normal (50, 87), y es por lo que muchos autores recomiendan la realización de una segunda ecografía incluso si la primera es normal (11, 117). Por otra parte, diferentes estudios confirman la mayor importancia de la primera ecografía en la toma de decisiones y en el pronóstico de la evolución de la DTU (9, 118).

En el seguimiento del grupo estudio encontramos que se realizó una gammagrafía renal o renograma diurético a una edad mediana de 55 días (RIQ 35,00-95,00) de vida y que la función renal diferencial está alterada en el 21,99% de las UR analizadas. En su mayoría esta prueba está indicada para realizarla en UR con DTU de grado severo y dado que la inmadurez de la función renal reduce la captación del radiotrazador, el renograma debería realizarse a las 6-8 semanas de vida (115), pero puede realizarse antes en pacientes con hidronefrosis y adelgazamiento cortical severo. Incluso se puede considerar un DMSA para establecer una función renal temprana, en casos de recién nacidos o bebés prematuros, ya que la función renal diferencial en este estudio no está influenciada por una tasa de FG inmadura (119). Otro factor analizado en nuestra muestra fue la creatinina sérica inicial, que se llevó a cabo a una edad mediana de 61 días (RIQ 17-172,75) encontrando que el 17,93% de las UR analizadas tienen una

creatinina sérica alterada para la edad y, a su vez, el FG se encuentra alterado para la edad en un 25,17% de las UR analizadas. Sin embargo, estos datos están limitados al hecho de que esta pruebas solo se realizan en su gran mayoría a pacientes con DTU severas, un 67,5% de pacientes a los que no se les realizó creatinina son DTU leves y un 89,4% de las que no cuentan con función renal inicial son DTU leves.

La frecuencia de ITU en pacientes con DTU prenatal asintomática es muy variable, siendo baja en los grados leves, mientras que es mayor en los pacientes con grados SFU 3-4 (120). Nosotros evidenciamos que el 53,78% del total de la muestra presentó ITU, siendo la mayoría en pacientes con UTD P3 51,77% o SFU 4 34,63%. La edad mediana de la primera ITU fue de 5 meses (RIQ 2-12) y la bacteria más frecuente fue E.Coli, presente en el 55,51% de la primera ITU. Recibieron profilaxis antibiótica continua el 41,51% de las UR con una duración mediana de 12 meses (RIQ 7,50-16). La recomendación mas generalizada es la de utilizar PAC en las DTU severas (39, 121), sin embargo, los beneficios siguen sin estar claros (82). Además, el riesgo de ITU en pacientes con DTU prenatal depende en gran medida de la edad, el género, el nivel de alteración del flujo urinario y gravedad de la obstrucción; por lo tanto, es difícil sugerir un enfoque general para la PAC (39, 121).

Consideramos que diferenciar y describir la duplicidad en nuestra serie era importante dado que esta anomalía congénita es relativamente frecuente (122). En nuestra serie representa el 11,25% de las UR estudiadas. Así mismo, esta anomalía puede asociarse a otras patologías nefrourológicas con tratamientos específicos como son el ureteroceles y uréter ectópico lo que condiciona su evolución postnatal (123). De las UR analizadas 45,81% se clasificaron inicialmente como DTU simple o transitoria. Tras una mediana de 6,99 años de edad (RIQ 4,52-10,44) de seguimiento en nuestros pacientes se confirmó que el 45,20% de las UR de nuestro estudio tenían HN o UHN transitoria. Tras la evaluación inicial, el 31,70% de las UR se clasificaron como portadoras de patología obstructiva, siendo el diagnóstico final mas común la EPU, mientras que el 22,49% de las UR se clasificaron inicialmente de una patología nefrourológica no obstructiva siendo el RVU la causa encontrada con más frecuencia. Es decir, que en nuestra serie solo 3 UR el (0,61%) progresaron a una patología nefrourológica, hallazgos compatibles con los publicados en la literatura (39). Por otra parte, encontramos que el 60,33% de las UR contralaterales se encontraron afectas por una

patología nefrourológica de diagnóstico prenatal o postnatal. Esto implica que 61 UR consideradas normales en la evaluación prenatal fueron diagnosticadas de una patología nefrourológica durante el periodo postnatal, siendo en la gran mayoría patología no obstructiva (RVU). Esto se puede explicar por que el RVU es la única patología nefrourológica en la que el grado de la DTU observada en la ecografía prenatal y posnatal no se correlaciona con el grado de RVU (1, 39, 124).

En relación a la evolución, en nuestra serie se evidencia que solo un 48,06% de las UR se intervinieron quirúrgicamente, siendo los diagnósticos principales la EPU 35,3% y el RVU 28,1%. Al igual que otras publicaciones la intervención quirúrgica mas común en pacientes con diagnóstico prenatal de DTU es la pieloplastia, llegando hasta el 75% en pacientes con SFU grados 3- 4 (119), hallazgos comparables a los nuestros con un 64,70% de las UR operadas. La mayoría de UR se intervinieron durante el primer año de vida (57,4%) sin embargo hasta un 6,8% se intervinieron quirúrgicamente a una edad mayor de 4 años, lo cual nos hace ver que el seguimiento de los pacientes debe ser a largo plazo, coincidiendo así con las recomendaciones de Quirino et al (125). Consideramos que sufrieron una complicación quirúrgica el 26,81% de las UR intervenidas, pero este alto porcentaje esta explicado por tomar en cuenta el fracaso o recidiva de la terapia endoscópica del RVU como complicación, que en nuestra serie representa el 33,33% de las complicaciones comparable con el encontrado en la literatura (126, 127). Sin embargo, creemos que se debe considerar parte de las complicaciones dado que no resuelve la enfermedad de base y precisa de una reintervención en la gran mayoría de los casos.

Con respecto a la resolución espontánea encontramos que el 28,43% de las UR de nuestra serie se resolvieron espontáneamente, hallazgos que puede considerarse muy bajos en comparación del porcentaje de UR operadas, sin embargo, estos hallazgos pueden estar explicados por el hecho de que el estudio se llevo acabo con pacientes referidos a la consulta de urología pediátrica en un hospital terciario en el que la tendencia es referir pacientes con DTU complejas y de mayor riesgo como es el caso de Lim et al. (114) cuyos hallazgos son comparables. Nef et al. (128) encontró que un tercio de sus pacientes normalizaron los hallazgos ecográficos en un gran rango de tiempo desde la primera semana de vida hasta 9 años de edad, hallazgos comparables a los nuestros, en los que la gran amplitud de seguimiento demostró que hasta 10 (7,2%)

UR se consideraron resueltas espontáneamente después de los 10 años de edad, y la gran mayoría 77% de UR se pudieron considerar resueltas por debajo de los 5 años de edad.

A pesar de que las CAKUT son la principal causa de fallo renal en la infancia (129), en general se puede hablar de un buen pronóstico en la gran mayoría de los pacientes con DTU prenatal. Sin embargo, en nuestra serie encontramos que el 19,43% de las UR se etiquetaron de mala evolución según los criterios de nuestro estudio. Es difícil comparar este hallazgo con otros estudios dado los criterios que consideramos como mala evolución y que el análisis es sobre UR y no pacientes en general, no obstante nuestros hallazgos demuestran la importancia del seguimiento cercano en pacientes con DTU prenatal dado las potenciales e importantes consecuencias que puede traer consigo esta patología.

## **DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE NECESIDAD DE CIRUGÍA.**

A pesar de que la gran mayoría de las DTU de diagnóstico prenatal son transitorias existe una cantidad no desdeñable de UR que terminan siendo diagnosticadas de una patología asociada que explique la DTU, esta pueden ser obstructivas como la EPU o no obstructivas como el RVU, y en algunos de estos casos durante su seguimiento se requerirá de una intervención quirúrgica con la finalidad de mejorar el pronóstico de la UR afectada. En nuestra serie encontramos que hasta el 48,06% de las UR fueron intervenidas quirúrgicamente. La mayoría de las UR operadas pertenecían al grupo clasificado inicialmente como obstructivas (149 UR). Al igual que en nuestro estudio Plevani et al. encontraron como factor de riesgo para cirugía la presencia de cualquier patología nefrourológica asociada (71). En nuestros hallazgos la etiqueta inicial de UR obstructivas es el factor de riesgo mas importante seguido por las no obstructivas en comparación de las DTU transitorias. Sin embargo, para llegar a esta determinación se utilizan múltiples pruebas que se prolongan durante los primeros meses de vida, lo que implicaría en retardar la toma de decisiones y la información concreta hacia los padres con respecto al pronóstico y evolución de la UR.

Con el objetivo de crear un modelo predictivo de cirugía para las DTU lo mas precoz y exacto posible, se deben tomar en cuenta la valoración prenatal y su evaluación



ecográfica, que es donde inicia el diagnóstico de estos pacientes. En nuestro estudios, solo la presencia de oligohidramnios y el DAPPR prenatal del tercer trimestre los encontramos como factores predictivos de cirugía en el análisis univariante, hallazgos que no se repiten tras el análisis multivariante. Previamente ya evidenciamos que a pesar de que el DAPPR prenatal se puede utilizar como predictor de cirugía la prueba es deficiente para este fin (9). Son múltiples los estudios que analizan el DAPPR prenatal como factor de riesgo para cirugía, encontrado que dependiendo del corte al que se utiliza este, la sensibilidad para predecir cirugía es buena pero la especificidad es deficiente en general (71, 72) con lo que no se ha llegado a un acuerdo sobre el corte adecuado, dado que este corte debe tener una buena especificidad y sensibilidad para predecir el evento (9, 72).

En nuestro análisis encontramos que la prematuridad es un factor predictivo para cirugía. Hasta el 80% de pacientes con prematuridad moderada ( $32^{+0}$  a  $33^{+6}$  semanas de EG) se terminan operando por DTU de diagnóstico prenatal y en nuestro modelo predictivo representa uno de los factores predictores mas potentes, ya que la presencia de este factor aumenta la posibilidad de cirugía en 8,64 veces más que el no tenerlo. Este factor esta poco estudiado como factor predictor de cirugía para las DTU, y en los diferentes estudios previamente publicados no lo incluyen como parte de la valoración. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que el desarrollo de las nefronas se completan entre las 32 y las 36 semanas de gestación y que la prematuridad moderada o severa produce un cese prematuro y extendido de la nefrogénesis lo que lleva a un déficit permanente de las nefronas (35, 130) lo que puede producir una alteración en las pruebas funcionales postnatales que son utilizadas para la toma de decisiones quirúrgicas.

Al igual que en estudios previos, consideramos que la primera ecografía tiene un papel fundamental en la predicción de los eventos postnatales de las DTU en especial en el de la cirugía (9, 118). En nuestra serie encontramos que todas las alteraciones medibles ecográficamente pueden ser considerados factores de riesgo individuales para cirugía. A pesar de esto tras el análisis multivariante se consideran para el modelo predictivo solo la presencia de un tamaño renal grande para la edad, la disminución de la diferencia corticomedular y el DAPPR. Encontramos que la mediana del DAPPR de la ecografía inicial de los pacientes operados es de 16 mm en comparación de los 11 mm de los no

operados. El DAPPR de la ecografía inicial ha sido tomado en cuenta en diferentes estudios como predictor de cirugía y son varios los rangos propuestos para la predicción de cirugía, desde los 16 mm propuestos por Dias et al. (131), hasta los 24mm propuestos por Arora et al. (132), sin embargo, en ambos estudios concluyen que la utilización de este rango como único elemento para predecir cirugía es insuficiente. Longpre et al. de forma mas general concluyen que a mayor DAPPR la posibilidad de cirugía aumenta (72), lo cual es una afirmación basada en la evaluación de patologías nefrourológicas obstructivas al igual que los estudios mencionados anteriormente. Si se consideran patologías no obstructivas como el RVU entre otras, los estudios que evalúan el DAPPR como factor predictor de riesgo son escasos, Vasconcelos et al. los incluyen en su modelo predictivo (4), y en un estudio previo de nuestro grupo encontramos que el DAPPR de 14,60 mm era el mejor corte para predecir cirugía en todas las CAKUT (9).

Con respecto a las otras variables ecográficas, el tamaño renal en una medida poco usada, sin embargo, creemos que es una medida fácil de realizar durante el estudio ecográfico, sabiendo la edad y con las tablas comparativas se puede definir rápidamente si es grande, pequeño o normal para la edad (49, 88, 89), y esta medida en nuestro estudio es predictor de necesidad de cirugía hasta 1,92 veces mas para las UR clasificada como grande para la edad. Existen otros estudios que utilizan variaciones de esta medida para la predicción de necesidad de pieloplastia como las publicadas por Li et al.(133). La disminución corticomedular, que se considera el factor ecográfico que mas se asocia a la perdida de función renal especialmente en pacientes con EPU (134), es también un factor considerado predictor de necesidad de cirugía en nuestro modelo.

La función renal diferencial es uno de los factores que mas se toma en cuenta para la toma de decisiones quirúrgicas, el presentar una alteración en este parámetro se considera en nuestra serie como un factor de riesgo para cirugía y se incluye en nuestro modelo predictivo. Arora et al. consideran la FRD inicial en el renograma como un parámetro independiente predictor de necesidad de cirugía (132), incluso Vasconcelos et al. incluyen la presencia de daño renal en el DMSA en su modelo predictor de cirugía (4). Al igual que otras publicaciones consideramos que este parámetro por si solo no seria lo suficientemente adecuado para predecir cirugía (63), pero dado nuestros hallazgos es un predictor adecuado para formar parte de un modelo predictivo.

A pesar de que múltiples estudios, incluido el nuestro, encuentran diferentes factores de riesgo individuales para cirugía, un solo parámetro como predictor de cirugía es insuficiente para este objetivo, más aun si se trata de todo el abanico de posibilidades diagnosticas de las CAKUT. En nuestro estudio hemos querido incluir los múltiples aspectos que pueden interactuar en la decisión de cirugía por lo que hemos incluido otras variables adicionales como son la duplicidad, los marcadores bioquímicos habituales de función renal (creatinina y FG) y otras relacionados a las ITU. Encontramos, tras el análisis multivariante, que la presencia de duplicidad y el tener una ITU son factores de riesgo para cirugía. Se evidenció que 55 UR fueron diagnosticadas de portar una duplicidad asociada a la DTU prenatales y de estas el 72,73% terminaron siendo intervenidas quirúrgicamente, lo que implica que la presencia de duplicidad aumenta en 3,08 veces la probabilidad de necesitar cirugía. Ubetagoyena et al. en su estudio descriptivo sobre duplicidades del tracto urinario encuentra que las duplicidades asociadas a ureteroceles o uréter ectópico se operan hasta en un 97% y 84% respectivamente y las relacionadas a patologías nefrourológicas no obstructivas se intervienen quirúrgicamente en un 41% (123), lo que va de acuerdo a nuestros hallazgos. Mas aun sabiendo que el ureterocelo se asocia en su gran mayoría a la duplicidad del tracto urinario (135). Con respecto a la ITU se evidencia que la presencia de esta aumenta en un 6,44 veces la posibilidad de necesitar cirugía, siendo este otro de los factores con mas potencia en nuestro modelo predictivo. Si tomamos en consideración que la presencia de ITU en las patologías obstructivas del tracto urinario las consideran sintomáticas y esta es un determinante para la intervención quirúrgica (136), y que en el caso de las patologías nefrourológicas no obstructivas es una de las principales indicaciones para la intervención quirúrgica como en el caso del RVU de alto grado (137), la presencia de este factor se explica perfectamente en nuestro modelo predictivo. Incluso Bahat et al. valoran como mejor predictor para RVU grado 3-5, a la presencia de alteraciones ecográficas, principalmente la HN en contexto de ITU en menores de 2 meses de edad (138).

Existen modelos que incluyen las clasificaciones ecográficas de las DTU como parte de las variables para predecir cirugía como el publicado por Zhang et al. (139), en el que al unificar el DAPPR con la clasificación SFU su valor predictivo mejora. Todo lo contrario a lo publicado por Arora et al. quienes encuentran tras el análisis multivariante

que el grado 4 de la SFU no es un predictor de cirugía. En el caso de la clasificación UTD también se ha evidenciado como predictor independiente de cirugía (30) incluso Braga et al. encontró que en una serie de pacientes con EPU tiene el mismo valor predictivo que la SFU (140). Son hallazgos comparables con los nuestros en los que a mayor grado en ambas clasificaciones, mayor probabilidad de cirugía en todo el abanico de las dilataciones del tracto urinario. Al ser la clasificación SFU una clasificación observador dependiente y al tener la clasificación UTD parámetros tan estrictos de DAPPR para sus grados, hemos considerado no utilizarlas para nuestro modelo, pero si utilizar sus parámetros individualmente en nuestro análisis y finalmente en la construcción del modelo (4).

Tras los ajustes finales, verificamos que nuestro modelo es adecuado para predecir la necesidad de cirugía en pacientes con DTU prenatal, sin excluir ningún tipo de patología nefrourológica que explique la dilatación prenatal, y al compararlo con las clasificaciones tanto de la SFU como con la clasificación UTD encontramos que en nuestra muestra estas clasificaciones ecográficas tienen una capacidad menor de predecir el evento cirugía (AUC 0,665 y 0,692 respectivamente) que la de nuestro modelo (AUC 0,830).

Así mismo hemos comparado nuestro modelo con diferentes ratios ecográficos. Estos son parámetros pensados para poder predecir la evolución de la patología y tratar de evitar la utilización de pruebas mas invasivas, por lo que son mas utilizados en la evaluación post operatoria de las EPU como el caso del DAPPR/GP (90), que también han sido utilizados con buenos resultados en la predicción de la evolución de las DTU prenatales (141). Otro ratio como el APR /AHN que desde su inicio han sido utilizado para predecir eventos en las DTU prenatales, quedó un poco olvidado por su dificultad técnica para llevarlos acabo (54). Sin embargo, con la facilidad del uso de las tecnologías que existe hoy en día para realizar las medidas necesarias han hecho que este ratio sea viable, y además, Rickard et al. en su estudio concluyen que puede ser prometedor para la predicción de cirugía en pacientes con DTU severa prenatal incluso mayor que el DAPPR y las dos clasificaciones (SFU y UTD) (92), no obstante en este estudio se excluyen muchas CAKUT como por ejemplo los RVU. En nuestro estudio comprobamos que ambos ratios tienen una capacidad predictiva para cirugía incluso

mayor que el DAPPR y las clasificaciones ecográficas, pero no mayores a nuestro modelo.

Hemos logrado construir un buen modelo predictor de necesidad de cirugía y reproducible teniendo en cuenta las variables que se incluyen en el, además de ser superior a los otros parámetros mas comúnmente utilizados con este fin. Sin embargo, desde el inicio del estudio nos preocupamos en que fuera un modelo de fácil utilización. Dada el complejo desarrollo estadístico de este tipo de modelos, la reproducción de los mismos en la practica clínica habitual es limitada, por lo cual utilizamos un nomograma ya publicado de esta forma también por Vasconcelos et al.(4) para facilitar su utilización, pero hemos querido ir mas allá creando una aplicación digital donde se pueda introducir los datos necesarios y se reciban los resultados predictivos a cada UR. (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>)

## **DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA.**

La resolución espontánea de las DTU de diagnóstico prenatal es una opción que debemos tener siempre en cuenta no solo en la información a los padres sino en el planteamiento del seguimiento y en las decisiones que se tomaran para actuar sobre las DTU. Se ha visto que las HN de bajo riesgo se resuelven en alto porcentaje en comparación de las de alto riesgo (128, 142). Sin embargo, en estudios recientes se encontró que pacientes con diferentes grados de hidronefrosis, incluso dentro de los mas severos, pueden lograr resolución espontánea pero con un tiempo de seguimiento mayor (85). Es por esto que la creación de un modelo predictivo buscando qué UR evolucionaran a la normalidad, a pesar del tiempo de seguimiento que sea necesario es fundamental.

De las variables prenatales y perinatales analizadas en nuestro estudio hemos evidenciado que ninguna UR asociada a oligohidramnios se resuelve espontáneamente, y que son factores de riesgo individuales en contra de la resolución espontánea la DTU bilateral y el aumento del DAPPR prenatal. Este último es el único que tras el análisis multivariante persiste teniendo un efecto sobre la resolución espontánea por lo que se incluye en nuestro modelo predictivo. Encontramos que la mediana del DAPPR prenatal en los pacientes sin resolución espontánea es de 14mm en comparación de los 9 mm en

las UR que logran resolverse. En un estudio previo sugerimos que 10,5 mm es la medida con mayor sensibilidad y especificidad para predecir resolución espontánea (9), que entraría dentro de las HN moderadas según la clasificación SFU (12), o las DTU de riesgo aumentado según la clasificación UTD (11). Sin embargo, si solo utilizamos una variable como predictor en estos pacientes, podemos caer en el problema de perder pacientes con patologías nefrourológicas, principalmente RVU (59), o de gastar recursos en un exceso de seguimiento de estas UR.

De las 139 UR que evolucionaron a resolución espontánea en nuestra serie, evidenciamos que solo el 77% se resolvió antes de los 5 años de edad y que incluso el 7,2 % lo hizo después de los 10 años. La espera en estos casos es difícil dada la presión paternal para realizar mas pruebas, más aun si encontramos algún otro hallazgo ecográfico asociado a la hidronefrosis. Tras el análisis univariante de nuestra serie observamos que todas las medidas tomadas en la ecografía tienen un valor pronóstico para la resolución espontánea. A pesar de esto, tras el análisis multivariante solo el aumento del DAPPR en esta ecografía inicial postnatal, la dilatación de los cálices periféricos y la alteración de la ecogenicidad resultan ser factores de riesgo para no resolución espontánea, siendo la variable mas influyente la alteración de la ecogenicidad, ya que la presencia de esta disminuye en un 70,5% la probabilidad de resolución espontánea en nuestro estudio. Chi et al. concluyen en su estudio que la alteración de la ecogenicidad en la primera ecografía postnatal predice una pérdida de la función renal del 20% con una buena sensibilidad y especificidad (143), incluso Chavhan et al. evidencian que la alteración en la ecogenicidad mejora con la resolución de la obstrucción (134) al igual que Kaefer et al. que encuentran que la ecogenicidad aumentada predice en un 87% una patología nefrourológica obstructiva (144), lo que implicaría una intervención quirúrgica. En el caso de la dilatación de los cálices periféricos, evidenciamos que disminuyen la probabilidad de resolución espontánea en un 59,5%, hallazgos pueden tener explicación por los encontrados en otros estudios en los que se asocia la dilatación calicial severa con un mal drenaje y una FRD alterada en el renograma diurético (78, 145) que se podrían interpretar como una necesidad de cirugía futura. No obstante debemos tomar en consideración que estos estudios están hechos en pacientes con patología nefrourológica exclusivamente obstructiva.

Con respecto al DAPPR encontramos que la mediana entre las UR que no logran resolución espontánea es de 15mm, muy superior a los 8,5 mm que tienen una resolución espontánea. Longpre et al. encuentran que un DAPPR inicial aumentado es factor de riesgo individual para la no resolución espontánea, marcando los 19,3 mm con un VPP del 83% (72) solo incluyendo patología obstructiva. Braga et al. encontraron resolución espontánea en pacientes con un DAPPR mayor a 20mm pero en un tiempo mas prolongado de seguimiento incluso incluyendo RVU (85). Nosotros en una publicación previa propusimos el corte de los 11,35 mm para predecir resolución espontanea sin excluir ninguna CAKUT (9). Respecto a esta medida, la recomendación del corte a tomar en cuenta es diversa y por si sola no puede predecir con certeza resolución espontánea, por lo que otros estudios proponen la utilización de la clasificación SFU para aumentar su valor predictivo (72) aunque existen estudios que proponen todo lo contrario (146).

Ante la disparidad de las recomendaciones decidimos no incluir las clasificaciones como tales en nuestro modelo predictivo. Encontramos que se presenta resolución espontanea en todos los grados de ambas clasificaciones, como en lo publicado por Braga et al. (85) y que a mayor grado la probabilidad de resolución espontánea es menor. Sin embargo los grados leves de ambas clasificaciones no presentan diferencias entre resolución o no y no son factores predictivos individuales para el evento resolución espontanea, hallazgos compatibles con los de Jung et al. (146).

La FRD alterada, la presencia de ITU, y la duplicidad son el resto de variables que tras el análisis multivariante persisten como factores de riesgo para no tener resolución espontánea. A pesar de que las ITU es un parámetro utilizado para valorar la necesidad de cirugía, en nuestra serie hasta el 15,97% de pacientes con ITU terminaron resolviendo espontáneamente, encontramos que el presentar una ITU implica que la probabilidad de resolución espontanea disminuye en un 72,1 % pero no la excluye. La duplicidad encontrada en las DTU de diagnóstico prenatal es un factor muy asociado a necesidad de cirugía (123). En nuestro estudio encontramos que solo el 12,73% de las UR con DTU prenatal y duplicidad logran resolución espontánea, esto implica en nuestro modelo que la presencia de duplicidad disminuye en un 61,7% la posibilidad de resolución espontanea. Ubetagoyena et al. encuentran que los pacientes con duplicidad sin una enfermedad obstructiva (ureteroceles o uréter ectópico) presentan un menor

índice de necesidad de cirugía sin embargo este tipo de duplicidades son difícilmente diagnosticadas prenatalmente dado la ausencia de dilatación en esta etapa (123).

Finalmente, tras el análisis multivariable se incluye la alteración de la FRD como factor de riesgo para la ausencia de resolución espontánea, si tomamos en cuenta que la alteración de la FRD en nuestro estudio esta definida cuando la UR presenta una función menor al 40%, se entiende que solo el 1,05% de las UR con este factor presenten resolución espontánea. Debemos considerar que esta definición es el principal determinante aunque no el único para decidir cirugía en la nefrouropatías obstructivas (136), lo que implicaría directamente una ausencia de resolución espontánea. También se debe considerar que en nuestro estudio, si en el seguimiento final, a pesar de tener parámetros ecográficos normalizados y no haber requerido cirugía durante la evolución postnatal, tienen la FRD alterada, no las definimos como UR con resolución espontánea sino todo lo contrario, las incluimos dentro de las UR con mala evolución. Es por lo que creemos que este factor tiene un gran repercusión en la probabilidad o no de tener resolución espontánea.

Tras la validación de nuestro modelo encontramos que tiene una exactitud del 83,6% para encontrar resolución espontánea, incluso evidenciamos que tiene una mejor especificidad que sensibilidad lo que implica que identifica y clasifica mejor las UR que no se van a resolver espontáneamente (VPN del 90,1%) lo que le da un valor agregado a nuestro modelo, dado que las UR que no queremos perder en nuestra practica clínica son estas.

Tras comparar nuestro modelo con las clasificaciones de la SFU y UTD encontramos que es superior en la predicción del evento con una AUC de 0,874, incluso se evidencia que la SFU es levemente superior a la clasificación UTD (AUC 0,757 vs 0,742) respectivamente, pero ambos tienen la capacidad de predecir resolución espontánea según lo publicado por Braga et al. (85), sin embargo, Hodhod et al. descartan la clasificación UTD como predictor de resolución espontánea (147).

Así mismo hemos comparado nuestro modelo con el valor predictivo del DAPPR de la primera evaluación ecográfica y con los ratios anteriormente propuestos, comprobando que nuestro modelo es superior en predicción que estos según la AUC. A pesar de ello



todos los modelos pueden servir para predecir resolución espontánea, especialmente el ratio DAPPR/GP que presenta una AUC de 0,788, incluso se ha encontrado que medidas por debajo a 2,1 en este ratio admiten la posibilidad de seguimiento y tratamiento conservador sin cirugía (141). El siguiente ratio en importancia sería APR/AHN con una AUC de 0,787. Ambos ratios son superiores a las clasificaciones SFU y UTD como se señala en el estudio de Rickard et al. (92). Esto podría estar explicado por la dependencia de la descripción del observador en la clasificación SFU, que también esta presente en la clasificación UTD aunque en menor medida, en comparación con la utilización estricta de medidas de los ratios.

Finalmente presentamos el modelo en una forma asequible y reproducible como es un nomograma e incluso en una aplicación digital de fácil utilización en la práctica clínica diaria. (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>)

## **DISCUSIÓN SOBRE PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN.**

Las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario son la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia que requiere terapia de reemplazo (148), Alrededor del 46% de pacientes con una CAKUT y ERC iniciaron el proceso patológico con su primera identificación en la etapa prenatal (149, 150). Quirino et al. encontraron que hasta el 6% de las nefrouropatías diagnosticadas prenatalmente desarrollan ERC a 10 años de seguimiento (125). Consecuentemente, saber que pacientes de las DTU prenatales tendrán una mala evolución es fundamental para la toma de decisiones y la información que se le dará a los padres. La mayoría de estudios se basan en buscar factores de riesgo para ERC en pacientes con CAKUT ya diagnosticadas. Nuestro estudio intenta ir mas allá tratando de predecir de forma individualizada a cada UR en riesgo de mala evolución y poder evitar así el desenlace final que es la ERC.

Del total de nuestra muestra el 19,43% de las UR las clasificamos como mala evolución, la gran mayoría de estas, 78,95% a causa de una disminución de la FRD, 10,53% nefrectomizadas y otras 10,53% de las UR en contexto de ERC grado 3, en una mediana de seguimiento total de 6,99 años de toda la muestra. Hemos sido muy

estrictos con la definición de mala evolución con la finalidad de encontrar parámetros predictivos que puedan advertirnos en el momento adecuado para tomar acciones. El estudio incluye parámetros prenatales y perinatales encontrando solo la presencia de alteración del líquido amniótico como predictor individual de mala evolución. La presencia de oligohidramnios en el análisis univariante aumenta la posibilidad de mala evolución en 6,39 veces más que no tenerlo. El oligohidramnios, que puede estar asociado a un defecto en el sistema urinario durante el periodo fetal, (112) algunos estudios lo definen como un factor de mala evolución y predictor de ERC (150, 151). Sin embargo, tras realizar el estudio multivariante, esta variable pierde significancia estadística en la predicción de mala evolución. Iseri et al. tampoco encuentran que las variables prenatales tengan un efecto sobre el desarrollo de ECR y lo explica a causa de los datos ausentes o por el hecho del corto seguimiento del grupo de pacientes con hallazgos prenatales (149). En nuestro caso creo que lo que más influye es el hecho de estar analizando la mala evolución en UR individualizadas y no la mala evolución de la FR en general del paciente.

Tras analizar los parámetros de la ecografía inicial postnatal encontramos que solo los parámetros que están relacionados con el parénquima son factores independientes de riesgo para mala evolución, como son el tamaño renal pequeño para la edad, la ecogenicidad alterada, la diferencia corticomedular disminuida, y el grosor del parénquima disminuido de forma completa y no el que es solo parcial. Excluye como factores de riesgo todos los relacionados a la dilatación de las vías urinarias, incluso los relacionados a las alteraciones de la vejiga. Son pocas las referencias a parámetros ecográficos y mala evolución en la literatura, pero sin embargo, hay múltiples estudios que relacionan las medidas del tamaño renal, grosor y aspecto del parénquima con la función renal (143, 152) lo que nos da a entender que tiene más importancia la funcionalidad inicial del riñón que la dilatación en sí de la vía urinaria para el desarrollo de una mala evolución. En el caso de la segunda ecografía, además de los parámetros relacionados con el parénquima, encontramos que los parámetros de dilatación de la vía urinaria también son predictivos. Estas diferencias entre los hallazgos de ambas ecografías creemos que se explican por que a causa de la estructura del estudio no se recogieron los datos de la segunda ecografía de pacientes ya intervenidos quirúrgicamente como son las VUP, o las DTU severas, y que en estos la primera ecografía es más precoz que en el resto de DTU. Sin embargo, tras el análisis

multivariable ninguna de las variables ecográficas representan significancia estadística y no fueron incluidos en el modelo predictivo final.

Las ITU es una de las causas mas comunes de infección bacteriana en la infancia y pueden producir cicatrices renales además de aumentar el riesgo de desarrollar ERC, no obstante, Salo et al. concluyen tras su revisión bibliográfica que las ITU recurrentes rara vez conducen a ERC sin anomalías renales subyacentes (153), lo que va de acuerdo con nuestros hallazgos, que a pesar de encontrar que la presencia de ITU y el numero de ITU son factores de riesgo individuales para mala evolución, tras el análisis multivariante no se encuentra significancia estadística de estas variables para la predicción del evento. Al igual que Çetinkaya et al. quienes no encuentran a la ITU como factor independiente de riesgo para ERC, incluso Isert et al. en su estudio encuentran que las CAKUT diagnosticados a causa de una ITU evolucionan mejor que el resto de CAKUT probablemente por que la clínica era escasa hasta la ITU (149).

En el resto de variables analizadas es donde encontramos las variables que predicen la mala evolución con mayor eficacia y que son finalmente las que incluimos en nuestro modelo predictivo. Siendo la más potente la alteración de la FRD inicial, solo el 31,58% de UR con esta parámetro afectado no tuvieron una mala evolución, lo que implica la importancia de esta variable. Assmus et al. encontraron que pacientes con la función diferencial inicialmente asimétrica tenían mayor probabilidad de deterioro funcional en comparación de los que tenían función simétrica (63), sin embargo, este estudio esta basado en pacientes con EPU. En estudios con pacientes con RVU o VUP el condicionante mas importante es la creatinina elevada (154, 155) o el FG disminuido (151) para predecir el riesgo de ERC. En nuestro caso a pesar de que ambos parámetros son factores de riesgo individuales para mala evolución, solo la creatinina persiste tras el análisis multivariante, encontrando que por cada mg/dl que aumenta la creatinina la probabilidad de mala evolución para la UR en estudio aumenta hasta 3,92 veces en nuestro modelo predictivo.

Según nuestros hallazgos, la patología nefrourológica subyacente en las UR con DTU de diagnóstico prenatal es un factor individual de riesgo para desarrollar una mala evolución. Se evidenció que la patología no obstructiva (RVU,etc.) influye mas sobre el

evento que la patología obstructiva, probablemente relacionados con el ya conocido daño renal asociado al RVU (156). Sin embargo, tras el análisis multivariable, la patología subyacente de la UR en estudio no tiene significancia estadística, todo lo contrario a la patología de la UR contralateral. La presencia de DTU bilateral en la ecografía prenatal está descrita como factor de riesgo para ERC (151), en otros estudios como el nuestro, el hallazgo de patología bilateral prenatal no es un factor de riesgo para mala evolución pero si el diagnosticar la patología bilateral durante la evolución postnatal (128). En nuestra serie hemos evidenciado que la presencia de patología nefrourológica contralateral, principalmente la no obstructiva sobre la de tipo obstructiva, es factor de riesgo para mala evolución, posiblemente la explicación recaiga sobre las diferentes formas de presentación del RVU, ya que muchas veces no se identifica en una de las UR de forma prenatal pero si durante el estudio postnatal, (154, 157) además de que si el RVU es bilateral se asocia en su mayoría a una disfunción vesical, lo que implica que la resolución del RVU sea mas improbable (158) y esto aunado a la importancia que tiene el RVU en el desarrollo de la ERC (150) explicaría el hecho de que el hallazgo posterior sea un factor de riesgo para mala evolución.

El haber realizado una intervención quirúrgica en la UR también se considera un factor de riesgo para mala evolución tras el análisis multivariante, y es por ello que se incluye en nuestro modelo. La explicación mas plausible es que las UR que terminan siendo operadas son las que tienen mayor afectación en la función renal, dado que ni la presencia de complicaciones quirúrgicas, ni el hecho de necesitar mas de una intervención quirúrgica para resolver el problema ni la edad de intervención quirúrgica afectan la mala evolución. Esto nos lleva a pensar que el daño renal congénito es el factor mas influyente y en este sentido diversos estudios han demostrado que la presencia de hipoplasia/displasia en las UR con reflujo tiene una asociación más fuerte con la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) que solo con el RVU (156, 159). En otros estudios sobre VUP concluyen que los riñones ya previamente dañados siguen teniendo riesgo de ERC a pesar de los tratamientos quirúrgicos y médicos para retrasarla o evitarla (160).

Saber en que UR tenemos que vigilar más estrechamente y tomar medidas preventivas para evitar la mala evolución es el objetivo final de este modelo que tras validarlo comprueba una exactitud global del 87% y una AUC de 0,915, lo que lo define como un

muy buen test para predecir el evento mala evolución, encontramos que tiene un mejor VPN, es decir que discrimina mejor a los que no tendrán mala evolución. Y tras encontrar que de los pacientes de nuestra muestra en los que no acertó la mayoría eran pacientes con RVU (Grafico 34) la relación probablemente se explica por la variabilidad de presentaciones del RVU y la importancia que tiene en nuestro modelo el daño renal inicial sobre el tipo de patología nefrourológica subyacente. Al comparar nuestro modelo con las clasificaciones y los ratios o parámetros ecográficos, encontramos no solo que nuestro modelo (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>) es superior en la predicción, sino que los otros parámetros son inadecuados para predecir mala evolución en la UR con DTU prenatal según nuestra muestra.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Son varios los aspectos que debemos tomar en consideración de cara a la interpretación de nuestro estudio. La población de pacientes en quienes se realizó este análisis es de un centro de referencia terciario. Es probable que muchos niños con DTU prenatal leve no fueran remitidos para su evaluación. Al ser este un estudio retrospectivo y al haber cambiado durante el tiempo los protocolos de seguimiento en estos pacientes, no todas las UR tenían completos los datos registrados en este estudio. Hemos abordado este problema mediante el uso de múltiples imputaciones que tienen la ventaja de no ignorar las observaciones con información incompleta, pero al mismo tiempo reflejan la incertidumbre del proceso de imputación. Asimismo debemos considerar que el proceso de validación no se realizó en una corte independiente externa lo cual no garantiza que la predicción en otras UR sea precisa.

Con respecto al modelo de predicción de necesidad de cirugía, debemos considerar que a pesar de que las UR que se sometieron a cirugía cumplieron los protocolos internacionales, estos han ido cambiando con el tiempo, que algunos parámetros para esta toma de decisiones son subjetivos y que dada la tendencia conservadora en nuestra unidad en los últimos años, la participación familiar podría tener una influencia en esta decisión también, lo que puede afectar los resultados finales especialmente en el modelo predictivo de necesidad de cirugía.

Del otro lado tenemos como fortaleza de nuestro estudio la larga serie de UR revisadas, que abarcan cualquier CAKUT con expresión inicial de DTU prenatal sin restricciones, el largo seguimiento en el tiempo de las UR y que el equipo mantuvo la toma de decisiones siguiendo el mismo protocolo y criterio.

**CAPÍTULO VII**  
**CONCLUSIONES**





Tras nuestros hallazgos concluimos que a pesar de existir múltiples factores de riesgo individuales para cirugía, resolución espontánea o mala evolución, un parámetro por si solo no es suficiente para predecir ningún evento durante la evolución postnatal de las DTU prenatales.

Hemos logrado desarrollar tres modelos predictivos para los eventos postnatales de las DTU prenatales que consideramos mas importantes a la hora de la toma de decisiones e información a los padres. Modelos que tienen una adecuada sensibilidad y especificidad, superiores a parámetros que se utilizan habitualmente para predecir estos eventos. Modelos que pueden ayudar en este objetivo en la practica clínica habitual, dada la fácil reproductividad gracias a la aplicación digital en la que la presentamos. (<https://utdprediction.shinyapps.io/utdprediction/>)

En el caso de la predicción de necesidad de cirugía se encontró que la unión de parámetros extrarenales poco estudiados para este fin como es la prematuridad, y otros mas conocidos como los ecográficos, entre ellos el tamaño renal que no esta incluido en las clasificaciones mas utilizadas, la ITU, la duplicidad, o la función renal inicial, logran un modelo predictivo que se puede utilizar para este fin en todo el abanico de posibilidades de las DTU prenatales sean patologías nefrourológicas obstructivas o no obstructivas.

Al igual que el resto de modelos, la predicción de resolución espontánea se consigue con múltiples variables no solo ecográficas como la duplicidad y la ITU, además de la función renal inicial que juega un papel fundamental en el modelo. Este modelo al clasificar mejor los pacientes que no tendrán resolución espontánea, ayudaría en la toma de decisiones y así no caer en la tentación de realizar un exceso de pruebas a estos pacientes con el riesgo que esto implica y el gasto de recursos innecesario.

El modelo de predicción de mala evolución, hasta donde sabemos, es el único publicado en predecir mala evolución para cada UR de forma individual. Lo que mas influye en la predicción es la función renal inicial de la UR, la cirugía es un factor de riesgo a pesar de lo que se podría pensar. Sin embargo, creemos que este hecho esta influenciado por que la alteración de la función renal es un criterio importante en la toma de decisiones para cirugía.

Tras valorar la influencia que la función renal inicial que tiene en los tres modelos y en la predicción de los eventos postnatales de las DTU, creemos que la valoración de esta debe estar siempre presente. Sin embargo, en este apartado creemos que falta investigación, dado que las pruebas de medicina nuclear son invasivas y producen radiación, los marcadores bioquímicos valoran ambos riñones sin discriminación, y los parámetros ecográficos están muy influenciados por ser observador dependiente.

**CAPÍTULO VIII**  
**BIBLIOGRAFÍA**



1. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006;118(2):586-93.
2. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeulen D, Avni FE, et al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):242-6.
3. May Llanas ME, Moreira Echeverría A, García Boente CV, Comesías González MJ, Filloy Lavía AC, Hernández Sánchez JL, et al. [Prenatal hydronephrosis: incidence, management and final diagnoses in 2003]. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(6):499-501.
4. Vasconcelos MA, Oliveira EA, Simões E Silva AC, Dias CS, Mak RH, Fonseca CC, et al. A Predictive Model of Postnatal Surgical Intervention in Children With Prenatally Detected Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front Pediatr*. 2019;7:120.
5. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, et al. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6):965-72.
6. Danziger P, Berman DR, Luckritz K, Arbour K, Laventhal N. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *J Perinatol*. 2016;36(11):954-9.
7. Bassanese G, Travan L, D'Ottavio G, Monasta L, Ventura A, Pennesi M. Prenatal anteroposterior pelvic diameter cutoffs for postnatal referral for isolated pyelectasis and hydronephrosis: more is not always better. *J Urol*. 2013;190(5):1858-63.
8. Hothi DK, Wade AS, Gilbert R, Winyard PJ. Mild fetal renal pelvis dilatation: much ado about nothing? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):168-77.
9. Bragagnini P, Estors B, Delgado R, Rihuete M, Gracia J. [Predictive factors of the outcomes of prenatal hydronephrosis.]. *Arch Esp Urol*. 2016;69(10):680-90.
10. Pelliccia P, Sferrazza Papa S, Cavallo F, Tagi VM, Di Serafino M, Esposito F, et al. Prenatal and postnatal urinary tract dilation: advantages of a standardized ultrasound definition and classification. *J Ultrasound*. 2019;22(1):5-12.
11. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):982-98.
12. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010;6(3):212-31.

13. García Nieto V, Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A. [Pelvic ectasia in childhood. Do we know what it means and how it should be investigated?]. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(6):489-92.
14. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(1):F31-4.
15. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn*. 2003;23(11):891-7.
16. Yulia A, Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. *Early Hum Dev*. 2018;126:38-46.
17. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478-80.
18. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev*. 2006;82(1):9-14.
19. Odibo AO, Raab E, Elovitz M, Merrill JD, Macones GA. Prenatal mild pyelectasis: evaluating the thresholds of renal pelvic diameter associated with normal postnatal renal function. *J Ultrasound Med*. 2004;23(4):513-7.
20. Babcook CJ, Silvera M, Drake C, Levine D. Effect of maternal hydration on mild fetal pyelectasis. *J Ultrasound Med*. 1998;17(9):539-44; quiz 45-6.
21. Leung VY, Chu WC, Metreweli C. Hydronephrosis index: a better physiological reference in antenatal ultrasound for assessment of fetal hydronephrosis. *J Pediatr*. 2009;154(1):116-20.
22. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2007;3(3):200-5.
23. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG*. 2009;116(10):1290-9.
24. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(2):218-24.

25. Keays MA, Guerra LA, Mihill J, Raju G, Al-Asheeri N, Geier P, et al. Reliability assessment of Society for Fetal Urology ultrasound grading system for hydronephrosis. *J Urol*. 2008;180(4 Suppl):1680-2; discussion2-3.
26. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol*. 2008;38(2):138-45.
27. Kim SY, Kim MJ, Yoon CS, Lee MS, Han KH, Lee MJ. Comparison of the reliability of two hydronephrosis grading systems: the Society for Foetal Urology grading system vs. the Onen grading system. *Clin Radiol*. 2013;68(9):e484-90.
28. Swenson DW, Darge K, Ziniel SI, Chow JS. Characterizing upper urinary tract dilation on ultrasound: a survey of North American pediatric radiologists' practices. *Pediatr Radiol*. 2015;45(5):686-94.
29. Chow JS, Koning JL, Back SJ, Nguyen HT, Phelps A, Darge K. Classification of pediatric urinary tract dilation: the new language. *Pediatr Radiol*. 2017;47(9):1109-15.
30. Nelson CP, Lee RS, Trout AT, Servaes S, Kraft KH, Barnewolt CE, et al. The association of postnatal urinary tract dilation risk score with clinical outcomes. *J Pediatr Urol*. 2019;15(4):341.e1-.e6.
31. Chalmers DJ, Meyers ML, Brodie KE, Palmer C, Campbell JB. Inter-rater reliability of the APD, SFU and UTD grading systems in fetal sonography and MRI. *J Pediatr Urol*. 2016;12(5):305.e1-.e5.
32. Nigam A, Knoers NVAM, Renkema KY. Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;91:104-10.
33. Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical Integration of Genome Diagnostics for Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020.
34. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):720-31.
35. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(2):58-66.

36. Tombesi MM, Alconcher LF. Short-term outcome of mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *J Pediatr Urol.* 2012;8(2):129-33.
37. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002;89(2):149-56.
38. Mouriquand PD, Whitten M, Pracros JP. Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. *Prenat Diagn.* 2001;21(11):942-51.
39. Yalçinkaya F, Özçakar ZB. Management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2019.
40. Feldman DM, DeCambre M, Kong E, Borgida A, Jamil M, McKenna P, et al. Evaluation and follow-up of fetal hydronephrosis. *J Ultrasound Med.* 2001;20(10):1065-9.
41. Wollenberg A, Neuhaus TJ, Willi UV, Wisser J. Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):483-8.
42. Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Blanco VM, Dicke JM. The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. *J Urol.* 2006;176(2):724-7; discussion 7.
43. Oliveira EA, Diniz JS, Cabral AC, Pereira AK, Leite HV, Colosimo EA, et al. Predictive factors of fetal urethral obstruction: a multivariate analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(3):180-6.
44. Oliveira EA, Rabelo EA, Pereira AK, Diniz JS, Cabral AC, Leite HV, et al. Prognostic factors in prenatally-detected posterior urethral valves: a multivariate analysis. *Pediatr Surg Int.* 2002;18(8):662-7.
45. Bañuelos Marco B, González R, Ludwikowski B, Lingnau A. Effectiveness of Prenatal Intervention on the Outcome of Diseases That Have a Postnatal Urological Impact. *Front Pediatr.* 2019;7:118.
46. Clayton DB, Brock JW. Current State of Fetal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Curr Urol Rep.* 2018;19(1):12.
47. Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD, et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):696-703.
48. Herndon CD. Antenatal hydronephrosis: differential diagnosis, evaluation, and treatment options. *ScientificWorldJournal.* 2006;6:2345-65.



49. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):509-15.
50. Aksu N, Yavaşcan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdoğan H, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1253-9.
51. Signorelli M, Cerri V, Taddei F, Groli C, Bianchi UA. Prenatal diagnosis and management of mild fetal pyelectasis: implications for neonatal outcome and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):154-9.
52. Bragagnini Rodríguez P, Delgado Alvira R, Rihuete Heras M, Justa Roldan L, Gracia Romero J. II Reunión Nacional de Nefrourología Pediátrica. Puesta al día en el diagnóstico prenatal de anomalías estructurales del riñón y las vías urinarias. *Acta Pediatr Esp.* 2014;72(3):e79-e86.
53. Cakici EK, Aydog O, Eroglu FK, Yazilitas F, Ozlu SG, Uner C, et al. Value of renal pelvic diameter and urinary tract dilation classification in the prediction of urinary tract anomaly. *Pediatr Int.* 2019;61(3):271-7.
54. Cost GA, Merguerian PA, Cheerasarn SP, Shortliffe LM. Sonographic renal parenchymal and pelvicaliceal areas: new quantitative parameters for renal sonographic followup. *J Urol.* 1996;156(2 Pt 2):725-9.
55. Shapiro SR, Wahl EF, Silberstein MJ, Steinhardt G. Hydronephrosis index: a new method to track patients with hydronephrosis quantitatively. *Urology.* 2008;72(3):536-8; discussion 8-9.
56. Imaji R, Dewan PA. Calyx to parenchyma ratio in pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int.* 2002;89(1):73-7.
57. Riccabona M, Fritz GA, Schöllnast H, Schwarz T, Deutschmann MJ, Mache CJ. Hydronephrotic kidney: pediatric three-dimensional US for relative renal size assessment--initial experience. *Radiology.* 2005;236(1):276-83.
58. Ward VL, Strauss KJ, Barnewolt CE, Zurakowski D, Venkatakrishnan V, Fahey FH, et al. Pediatric radiation exposure and effective dose reduction during voiding cystourethrography. *Radiology.* 2008;249(3):1002-9.
59. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(6):897-904.

60. Sencan A, Carvas F, Hekimoglu IC, Caf N, Chow J, Nguyen HT. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with mild antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):1008-13.
61. Chua ME, Kim JK, Mendoza JS, Fernandez N, Ming JM, Marson A, et al. The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review. *J Pediatr Urol.* 2019;15(1):12-7.
62. Cortes D, Jørgensen TM, Rittig S, Thaarup J, Hansen A, Andersen KV, et al. [Prenatal diagnosed hydronephrosis and other urological anomalies]. *Ugeskr Laeger.* 2006;168(26-32):2544-50.
63. Assmus MA, Kiddoo DA, Hung RW, Metcalfe PD. Initially Asymmetrical Function on MAG3 Renography Increases Incidence of Adverse Outcomes. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 2):1196-202.
64. Arena S, Chimenz R, Antonelli E, Peri FM, Romeo P, Impellizzeri P, et al. A long-term follow-up in conservative management of unilateral ureteropelvic junction obstruction with poor drainage and good renal function. *Eur J Pediatr.* 2018;177(12):1761-5.
65. Cerwinka WH, Kirsch AJ. Magnetic resonance urography in pediatric urology. *Curr Opin Urol.* 2010;20(4):323-9.
66. Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD. A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1330-4.
67. Jones RA, Grattan-Smith JD, Little S. Pediatric magnetic resonance urography. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(3):510-26.
68. Tsiflikas I, Obermayr F, Werner S, Teufel M, Fuchs J, Schäfer JF. Functional magnetic resonance urography in infants: feasibility of a feed-and-sleep technique. *Pediatr Radiol.* 2019;49(3):351-7.
69. Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA. Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology.* 2007;69(5):970-4.
70. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, et al. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2000;164(5):1674-8; discussion 8-9.

71. Plevani C, Locatelli A, Paterlini G, Ghidini A, Tagliabue P, Pezzullo JC, et al. Fetal hydronephrosis: natural history and risk factors for postnatal surgery. *J Perinat Med*. 2014;42(3):385-91.
72. Longpre M, Nguan A, Macneily AE, Afshar K. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis. *J Pediatr Urol*. 2012;8(2):135-9.
73. Lorenzo AJ, Rickard M, Braga LH, Guo Y, Oliveria JP. Predictive Analytics and Modeling Employing Machine Learning Technology: The Next Step in Data Sharing, Analysis, and Individualized Counseling Explored With a Large, Prospective Prenatal Hydronephrosis Database. *Urology*. 2019;123:204-9.
74. Papachristou F, Pavlaki A, Printza N. Urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Biomarkers*. 2014;19(7):531-40.
75. Sarhan O, Zaccaria I, Macher MA, Muller F, Vuillard E, Delezoide AL, et al. Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. *J Urol*. 2008;179(1):307-12; discussion 12-3.
76. Sarhan OM, Helmy TE, Alotay AA, Alghanbar MS, Nakshabandi ZM, Hafez AT. Did antenatal diagnosis protect against chronic kidney disease in patients with posterior urethral valves? A multicenter study. *Urology*. 2013;82(6):1405-9.
77. Piepsz A, Gordon I, Brock J, Koff S. Round table on the management of renal pelvic dilatation in children. *J Pediatr Urol*. 2009;5(6):437-44.
78. Duong HP, Piepsz A, Khelif K, Collier F, de Man K, Damry N, et al. Transverse comparisons between ultrasound and radionuclide parameters in children with presumed antenatally detected pelvi-ureteric junction obstruction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):940-6.
79. Weitz M, Schmidt M, Laube G. Primary non-surgical management of unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(12):2203-13.
80. Farrugia MK, Hitchcock R, Radford A, Burki T, Robb A, Murphy F, et al. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):26-33.
81. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD001532.

82. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179-86.
83. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2367-76.
84. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology*. 1986;160(3):645-7.
85. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Society for Fetal Urology Classification vs Urinary Tract Dilation Grading System for Prognostication in Prenatal Hydronephrosis: A Time to Resolution Analysis. *J Urol*. 2018;199(6):1615-21.
86. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol*. 2006;49(4):734-8.
87. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Takano S. Late recurrence of symptomatic hydronephrosis in patients with prenatally detected hydronephrosis and spontaneous improvement. *J Urol*. 2008;180(1):322-5; discussion 5.
88. Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, et al. Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):992-1003.
89. Mohtasib RS, Alshamiri KM, Jobeir AA, Saidi FMA, Masawi AM, Alabdulaziz LS, et al. Sonographic measurements for kidney length in normal Saudi children: correlation with other body parameters. *Ann Saudi Med*. 2019;39(3):143-54.
90. Babu R, Sai V. Pelvis/cortex ratio: an early marker of success following pyeloplasty in children. *J Pediatr Urol*. 2010;6(5):473-6.
91. Fischer K, Li C, Wang H, Song Y, Furth S, Tasian GE. Renal Parenchymal Area Growth Curves for Children 0 to 10 Months Old. *J Urol*. 2016;195(4 Pt 2):1203-8.
92. Rickard M, Lorenzo AJ, Braga LH. Renal Parenchyma to Hydronephrosis Area Ratio (PHAR) as a Predictor of Future Surgical Intervention for Infants With High-grade Prenatal Hydronephrosis. *Urology*. 2017;101:85-9.

93. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):676-82.
94. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):671-5.
95. Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, Braga LH, Figueroa V, Bägli DJ, et al. Early postoperative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. *J Urol*. 2012;188(6):2347-53.
96. Claësson I, Jacobsson B, Olsson T, Ringertz H. Assessment of renal parenchymal thickness in normal children. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1981;22(3B):305-14.
97. Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S, Fraga Rodríguez GM, Escribano Subias J, Diez de Los Ríos Carrasco MJ, Alonso Melgar A, et al. [Consensus document: recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(5):326.e1-.e13.
98. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2107-13.
99. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54(3):559-66.
100. Jr FEH. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 6.0-1. 2020.
101. Amirhossein Jalali DR, Alberto Alvarez-Iglesias and John Newell. DynNom: Visualising Statistical Models using Dynamic Nomograms. R package version 5.0.1. 2019.
102. Mei H, Pu J, Yang C, Zhang H, Zheng L, Tong Q. Laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*. 2011;25(5):727-36.
103. Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 1):1518-21.
104. Chevalier RL. Prognostic factors and biomarkers of congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(9):1411-20.

105. McLeod DJ, Ching CB, Sebastião YV, Greenberg JH, Furth SL, McHugh KM, et al. Common clinical markers predict end-stage renal disease in children with obstructive uropathy. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):443-8.
106. Logvinenko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. *J Pediatr Urol*. 2015;11(4):176.e1-7.
107. Han M, Kim HG, Lee JD, Park SY, Sur YK. Conversion and reliability of two urological grading systems in infants: the Society for Fetal Urology and the urinary tract dilatation classifications system. *Pediatr Radiol*. 2017;47(1):65-73.
108. Rickard M, Easterbrook B, Kim S, Farrokhyar F, Stein N, Arora S, et al. Six of one, half a dozen of the other: A measure of multidisciplinary inter/intra-rater reliability of the society for fetal urology and urinary tract dilation grading systems for hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):80.e1-.e5.
109. Kurtz MP, Nelson CP. Urology Mythbusters: should hydronephrosis grade be used to decide which newborns should undergo voiding cystourethrogram? *J Pediatr Urol*. 2019;15(1):93-6.
110. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Group EW. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol*. 2009;5(1):47-52.
111. Eckoldt F, Woderich R, Gellermann J, Hammer H, Tennstedt C, Heling KS. Survival in second trimester oligohydramnios secondary to bilateral pelviureteral junction obstruction. *Urology*. 2003;61(5):1036.
112. Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):432-9.
113. Yang Y, Hou Y, Niu ZB, Wang CL. Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis. *J Pediatr Surg*. 2010;45(8):1701-6.
114. Lim DJ, Park JY, Kim JH, Paick SH, Oh SJ, Choi H. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. *J Korean Med Sci*. 2003;18(6):859-62.
115. Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian J Nephrol*. 2013;23(2):83-97.

116. Wiener JS, O'Hara SM. Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 2):1826-9; discussion 9.
117. Clautice-Engle T, Anderson NG, Allan RB, Abbott GD. Diagnosis of obstructive hydronephrosis in infants: comparison sonograms performed 6 days and 6 weeks after birth. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(4):963-7.
118. Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, Passerotti AM, Recabal P, Cendron M, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2011;7(2):128-36.
119. Capolicchio JP, Braga LH, Szymanski KM. Canadian Urological Association/Pediatric Urologists of Canada guideline on the investigation and management of antenatally detected hydronephrosis. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(4):85-92.
120. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064-71.
121. Easterbrook B, Capolicchio JP, Braga LH. Antibiotic prophylaxis for prevention of urinary tract infections in prenatal hydronephrosis: An updated systematic review. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2Suppl1):S3-S11.
122. Williams H. Renal revision: from lobulation to duplication--what is normal? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92(5):ep152-8.
123. Ubetagoyena Arrieta M, Sarasqueta Eizaguirre C, Arruebarrena Lizarraga D, Areses Trapote R. [Urinary tract duplication]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(4):261-6.
124. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol*. 2009;181(2):801-6; discussion 6-7.
125. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):444-51.
126. Fuentes S, Gómez-Fraile A, Carrillo-Arroyo I, Tordable-Ojeda C, Cabezalí-Barbancho D. Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Infants. Can We Do It and Should We Do It? *Urology*. 2017;110:196-200.
127. Friedmacher F, Colhoun E, Puri P. Endoscopic Injection of Dextranomer/Hyaluronic Acid as First Line Treatment in 851 Consecutive Children

with High Grade Vesicoureteral Reflux: Efficacy and Long-Term Results. *J Urol*. 2018;200(3):650-5.

128. Nef S, Neuhaus TJ, Spartà G, Weitz M, Buder K, Wisser J, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr*. 2016;175(5):667-76.

129. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382-7.

130. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1365-74.

131. Dias CS, Silva JM, Pereira AK, Marino VS, Silva LA, Coelho AM, et al. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2013;190(2):661-6.

132. Arora S, Yadav P, Kumar M, Singh SK, Sureka SK, Mittal V, et al. Predictors for the need of surgery in antenatally detected hydronephrosis due to UPJ obstruction--a prospective multivariate analysis. *J Pediatr Urol*. 2015;11(5):248.e1-5.

133. Li B, McGrath M, Farrokhyar F, Braga LH. Ultrasound-Based Scoring System for Indication of Pyeloplasty in Patients With UPJO-Like Hydronephrosis. *Front Pediatr*. 2020;8:353.

134. Chavhan G, Daneman A, Moineddin R, Lim R, Langlois V, Traubici J. Renal pyramid echogenicity in ureteropelvic junction obstruction: correlation between altered echogenicity and differential renal function. *Pediatr Radiol*. 2008;38(10):1068-73.

135. Turkyilmaz G, Cetin B, Sivrikoz T, Erturk E, Oktar T, Kalelioglu I, et al. Antenatally detected ureterocele: Associated anomalies and postnatal prognosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):531-5.

136. C. Radmayr (Chair) GB, , H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgöl, Guidelines Associates: L.A. 't Hoen JQ, N. Bhatt. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>; 2020.

137. Tekgöl S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62(3):534-42.



138. Bahat H, Ben-Ari M, Ziv-Baran T, Neheman A, Youngster I, Goldman M. Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants  $\leq 2$  months of age with pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):907-15.
139. Zhang D, Sun X, Chen X, Yu B, Li T, Cheng Y, et al. Ultrasound evaluation for prediction of outcomes and surgical decision in fetal hydronephrosis. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):1399-406.
140. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilatation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 2):831-7.
141. Mudrik-Zohar H, Meizner I, Bar-Sever Z, Ben-Meir D, Davidovits M. Prenatal sonographic predictors of postnatal pyeloplasty in fetuses with isolated hydronephrosis. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):142-7.
142. Zee RS, Herndon CDA, Cooper CS, Kim C, McKenna PH, Khoury A, et al. Time to resolution: A prospective evaluation from the Society for Fetal Urology hydronephrosis registry. *J Pediatr Urol.* 2017;13(3):316.e1-e5.
143. Chi T, Feldstein VA, Nguyen HT. Increased echogenicity as a predictor of poor renal function in children with grade 3 to 4 hydronephrosis. *J Urol.* 2006;175(5):1898-901.
144. Kaefer M, Peters CA, Retik AB, Benacerraf BB. Increased renal echogenicity: a sonographic sign for differentiating between obstructive and nonobstructive etiologies of in utero bladder distension. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1026-9.
145. Radulović M, Beatović S, Janković M, Šobić-Šaranović D, Artiko V, Ajdinović B. Diuresis renography and ultrasonography in children with antenatally detected hydronephrosis can support diagnoses and suggest related surgery treatment. *Hell J Nucl Med.* 2017;20 Suppl:25-36.
146. Jung J, Lee JH, Kim KS, Park YS. Utility of Society for Fetal Urology and Anteroposterior Pelvic Diameter Grading Systems for Estimating Time to Resolution of Isolated Hydronephrosis: A Single Center Study. *J Urol.* 2020;204(5):1048-53.
147. Hodhod A, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherif E, El-Doray Al-A, El-Sherbiny M. Evaluation of Urinary Tract Dilation Classification System for Grading Postnatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2016;195(3):725-30.

148. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):67-74.
149. Isert S, Müller D, Thumfart J. Factors Associated With the Development of Chronic Kidney Disease in Children With Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front Pediatr*. 2020;8:298.
150. Çetinkaya PG, Gülhan B, Düzova A, Beşbaş N, Hayran M, Topaloğlu R, et al. Clinical characteristics of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and predictive factors of chronic kidney disease. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):746-55.
151. Quirino IG, Dias CS, Vasconcelos MA, Poggiali IV, Gouvea KC, Pereira AK, et al. A predictive model of chronic kidney disease in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(12):2357-64.
152. Sibai H, Salle JL, Houle AM, Lambert R. Hydronephrosis with diffuse or segmental cortical thinning: impact on renal function. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2293-5.
153. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):840-7.
154. Caione P, Villa M, Capozza N, De Gennaro M, Rizzoni G. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int*. 2004;93(9):1309-12.
155. Warshaw BL, Hymes LC, Trulock TS, Woodard JR. Prognostic features in infants with obstructive uropathy due to posterior urethral valves. *J Urol*. 1985;133(2):240-3.
156. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*. 2010;184(1):265-73.
157. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*. 1997;80(2):319-27.
158. Papachristou F, Printza N, Doumas A, Koliakos G. Urinary bladder volume and pressure at reflux as prognostic factors of vesicoureteral reflux outcome. *Pediatr Radiol*. 2004;34(7):556-9.
159. Andrioli V, Regacini R, Aguiar W. Primary Vesicoureteral reflux and chronic kidney disease in pediatric population. What we have learnt? *Int Braz J Urol*. 2020;46(2):262-8.

160. Ezel Çelakil M, Ekinci Z, Bozkaya Yücel B, Mutlu N, Günlemez A, Bek K. Outcome of posterior urethral valve in 64 children: a single center's 22-year experience. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(6):651-6.